



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina Veterinaria

Escuela Profesional de Medicina Veterinaria

Virus del distemper canino: Revisión actualizada del agente y la patogenia de la enfermedad

TESINA

Para optar el Título Profesional de Médico Veterinario

AUTOR

Dante Hernan CANALES K'ANA

ASESOR

Mg. Nieves Nancy SANDOVAL CHAUPE

Lima, Perú

2020



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Canales D. Virus del distemper canino: revisión actualizada del agente y la patogenia de la enfermedad [Tesina]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina Veterinaria, Escuela Profesional de Medicina Veterinaria; 2020.

Información complementaria

Código ORCID del asesor (es)	https://orcid.org/0000-0003-0112-9183
Autor DNI (Obligatorio)	45262526
Asesor DNI (Obligatorio)	07011047
Código ORCID del autor	—
Grupo de investigación	—
Financiamiento	—
Ubicación geográfica donde se desarrolló la investigación (incluirse localidades y/o coordenadas geográficas).	LIMA
Año o rango de años que la investigación abarcó.	2019-2020



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú, Decana de América
Facultad de Medicina Veterinaria
Escuela Profesional de Medicina Veterinaria



**PROGRAMA DE TUTORÍA EN INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL
TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO VETERINARIO POR LA
MODALIDAD DE EXAMEN DE APTITUD PROFESIONAL**

En el Auditorio Principal de la Facultad de Medicina Veterinaria, el **jueves 13 de marzo de 2020**, a las **09:00** horas, se constituyó el Jurado Examinador designado mediante Resolución Directoral N° **004-PROG-TUTORÍA/FMV-2019**, integrado por los siguientes profesores:

MV MSc. Rosa Amelia Perales Camacho
MV Mg. Nieves Nancy Sandoval Chaupe
MV Mg. Jacqueline Cahua Ugarte
MV Esp. Viviana Rosa Fernández Paredes

Presidente del Jurado
Tutor
Miembro del Jurado
Miembro del Jurado

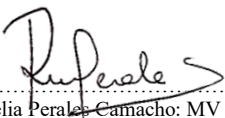
Luego de la instalación del Jurado, a cargo del Presidente del Jurado y bajo la dirección del mismo, el Bachiller Don: **CANALES K'ANA, DANTE HERNAN** para optar el Título Profesional de Médico Veterinario, procedió a sustentar públicamente la Tesina:

**“VIRUS DEL DISTEMPER CANINO: REVISIÓN ACTUALIZADA DEL
AGENTE Y LA PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD”;**

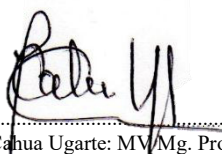
Luego de absolver las preguntas del Jurado y del público asistente, el Jurado deliberó con la abstención reglamentaria de la Asesora de la Tesina y acordó su **APROBACIÓN** por **UNANIMIDAD**, otorgándole la nota de **DIECISIETE (17)**.

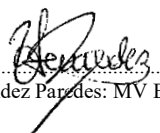
Habiéndose aprobado la sustentación pública de la Tesina, el Presidente en representación del Jurado recomienda que la Escuela Profesional de Medicina Veterinaria proponga la aprobación del **TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO VETERINARIO** a la Facultad de Medicina Veterinaria y que ésta proponga al Rectorado el otorgamiento respectivo.

Siendo las **10:00 horas**, concluyó el acto académico de sustentación pública de Tesina en fe de lo cual suscriben la presente acta por cuadruplicado los integrantes del Jurado:


Rosa Amelia Perales Camacho: MV MSc. Prof. Principal D.E.


Nieves Nancy Sandoval Chaupe: MV Mg. Principal D.E.


Jacqueline Cahua Ugarte: MV/Mg. Prof. Asociado T.C.


Viviana Rosa Fernández Paredes: MV Esp. Prof. Asociado T.C.



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA

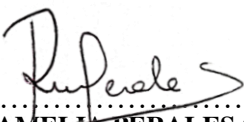


Facultad de Medicina Veterinaria


ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA VETERINARIA

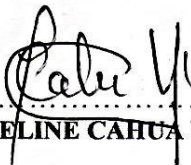
Trabajo sustentado y aprobado ante el Jurado designado por la Escuela Profesional de Medicina Veterinaria mediante Resolución Directoral N° 004-PROG-TUTORÍA/FMV-2019.

PRESIDENTE:


.....
ROSA AMELIA PERALES CAMACHO

MIEMBROS :


.....
NIEVES NANCY SANDOVAL CHAUPE
ASESORA DE LA TESIS


.....
JACQUELINE CAHUA UGARTE


.....
VIVIANA ROSA FERNÁNDEZ PAREDES

San Borja, 13 de marzo de 2020

V° B°



Dra. Daphne Ramos Delgado
Directora EPMV

DEDICATORIA

A mi padre, que desde pequeño me inspiró para seguir esta hermosa carrera y sé que estará feliz desde el cielo de haber seguido sus pasos.

A mi madre, por su constancia y tenacidad en todas las etapas de mi vida. Gracias por ser siempre el apoyo que necesitaba.

A mi esposa, por el amor y la fuerza que me das para hacer las cosas. Gracias por todos los momentos juntos.

A mis hijos, a los que amo con todo mi corazón, gracias por ser mi mayor motivo de lucha y superación, por cada instante a su lado enseñándome día a mejorar en la difícil tarea de ser padre.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios en primer lugar por darme la oportunidad de culminar este trabajo y poder culminar esta maravillosa carrera. A mi querida facultad de Medicina Veterinaria de la Decana de América por tan buenos momentos pasados en sus aulas y por permitirme conocer grandes compañeros y amigos en el transcurso de estos años. A cada uno de mis profesores por las enseñanzas impartidas y las experiencias de vida. A mi tutora la Dra. Nieves Sandoval por su constante apoyo, paciencia y guía durante estos meses, y a mi jurado, las Dras. Rosa Perales, Jackeline Cahua y Viviana Fernández por sus aportes y sus consejos en la redacción y elaboración de este trabajo.

INDICE DE CONTENIDO

	PÁG
DEDICATORIA	i
AGRADECIMIENTOS	ii
INDICE DE CONTENIDO	iii
LISTA DE CUADROS	v
LISTA DE FIGURAS	vi
LISTA DE ABREVIATURAS	vii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	3
2.1 AGENTE ETIOLOGICO	3
2.2 HOSPEDADORES	5
2.3 EPIDEMIOLOGIA	6
2.4 PATOGENIA	7
2.4.1 Ruta de Infección y Propagación del Virus	8
2.4.2 Patogenia sistémica	10
2.4.3 Inmunosupresión	10
2.4.3.1 Linfotropismo	11
2.4.3.2 Hallazgos morfológicos	12
2.4.3.3 Cambios fenotípicos de órganos linfoides	12
2.4.3.4 Mecanismos de inmunosupresión	13
2.4.4 Patogenia del Moquillo Nervioso	14
2.5 SIGNOS CLÍNICOS	15
2.5.1 Forma aguda	16
2.5.2 Forma subaguda	17
2.5.3 Forma crónica	18
2.5.4 Otros signos	18
2.6 DIAGNÓSTICO	20
2.6.1 Pruebas complementarias	20
2.6.1.1 Laboratorio clínico	20
2.6.1.2 Diagnóstico por imágenes	20
2.6.1.3 Análisis de LCR	21
2.6.2 Pruebas Confirmatorias	21
2.6.2.1 Inmunofluorescencia directa	21
2.6.2.2 Inmunohistoquímica	22

	2.6.2.3 <i>Detección de ácido nucleico</i>	22
	2.6.2.4 <i>Serología</i>	23
	2.6.2.5 <i>Aislamiento viral</i>	23
2.7	TRATAMIENTO	24
2.7.1	Tratamiento de sostén	24
2.7.2	Terapéuticas alternativas	26
	2.7.2.1 <i>Inmunomoduladores</i>	26
	2.7.2.1.1 <i>Interferones</i>	27
	2.7.2.1.2 <i>Lipopolisacáridos y fracciones bacterianas</i>	28
	2.7.2.2 <i>Azatioprina</i>	28
	2.7.2.3 <i>Antivirales</i>	29
	2.7.2.3.1 <i>Rivabirina</i>	29
	2.7.2.3.2 <i>Boceprevir</i>	30
	2.7.2.3.3 <i>Favipiravir</i>	30
	2.7.2.4 <i>Fitoterapia</i>	31
	2.7.2.5 <i>Inmunoterapia</i>	32
2.8	PREVENCIÓN	33
2.8.1	Vacunas de Antígenos no Vivos	34
2.8.2	Vacunas con Virus Vivo Modificado	35
III.	CONCLUSIONES	37
IV.	BIBLIOGRAFÍA	38

LISTA DE CUADROS

	Página
CUADRO 01: Estructura del VMC.	04
CUADRO 02: Carnívoros susceptibles al moquillo canino	06
CUADRO 03: Terapia de sostén para el tratamiento de moquillo canino	26

LISTA DE FIGURAS

	Página
FIGURA 01: Estructura del virus de moquillo canino	04
FIGURA 02: Patogenia del moquillo canino	09
FIGURA 03: Dermatitis pustular en cachorro con VMC	17
FIGURA 04: Hiperqueratosis digital en canino con encefalomiелitis	17
FIGURA 05: Hipoplasia del esmalte dentario	19

LISTA DE ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico
ADNc: Ácido desoxirribonucleico complementario
ARN: Ácido ribonucleico
AVC: Adenovirus canino
CMV: Morbilivirus de cetáceos
ELISA: Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
EPA: Encefalitis del perro anciano
FDA: Administración de Medicamentos y Alimentos
FeIFN: Interferón felino
GTP: Trifosfato de guanosina
IFD: Inmunofluorescencia directa
IFN: Interferón
IgG: Inmunoglobulina G
IgM: Inmunoglobulina M
IL: Interleuquina
IMPDH: inosina-5'-monofosfato deshidrogenasa
IV: Intravenoso
LCR: Líquido cefaloraquídeo
LD: Leucoencefalitis desmielinizante
LPS_B: Lipopolisacárido bacteriano
MALT: Tejido linfoide asociado a mucosas
MV: Virus del sarampión
PA2: Proantocianidina A2
PDV: Virus del distemper focino
PPRV: Virus de la peste de pequeños rumiantes
RdRP: ARN polimerasa dependiente de ARN
rFeIFN: Interferón recombinante felino
RMP: Rivabirina-5'-monofosfato
RPV: Virus de la peste bovina
RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa
SC: Subcutánea
SLAM: Molécula activadora de linfocitos de señalización

SNC: Sistema nervioso central
TLR: Receptor tipo *toll*
VMC: Virus del moquillo canino
VVM: Virus vivo modificado

I INTRODUCCIÓN

El virus del moquillo canino (VMC) es un virus ARN de cadena negativa envuelta que junto a los virus del sarampión (MV), virus de la peste bovina (RPV), virus de la peste de pequeños rumiantes (PPRV), morbilivirus de cetáceos (CMV) y el virus del moquillo focino (PDV) pertenece al género Morbilivirus, en la familia Paramyxoviridae. El VMC es altamente contagioso y se transmite por aerosol, causando una infección sistémica y a menudo fatal en carnívoros (Da Fontoura *et al.*, 2016).

El virus ingresa al huésped por la ruta nasal u oral e inicia la replicación mediante la activación de la señalización de linfocitos por el receptor de la molécula (SLAM/CD150), que se expresa en las superficies de las células inmunes, como los macrófagos alveolares y/o las células dendríticas del tracto respiratorio. Las células del sistema inmune circulante infectadas diseminan el virus por todo el sistema linfático entre 3 y 6 días post infección, seguido de una diseminación posterior al epitelio de tejidos aproximadamente 10 días después de la infección (Freitas *et al.*, 2018).

Estudios recientes han detectado otro receptor que juega un rol importante en la transmisión del virus en las últimas etapas de la patogénesis de la enfermedad. El virus se amplifica y secreta en el epitelio de tejidos de los sistemas respiratorio, gastrointestinal y urinario del huésped infectado. Además de signos gastrointestinales y respiratorios, la enfermedad se caracteriza por el inicio rápido de una severa leucopenia/linfopenia e inhibición de proliferación de linfocitos durante las primeras semanas de infección. El virus tiene acciones inmunomoduladoras. Las proteínas virales están asociadas con modulación e inhibición de la inmunidad innata dentro de la célula huésped (Lempp *et al.*, 2014).

Las tasas de mortalidad asociadas con las infecciones por VMC varían entre especies susceptibles, pueden no producir mortalidad en algunas especies como el gato y afectar al 100% de la población en hurones causando mortalidad. Epidemias de moquillo canino observadas en los diversos países de los diferentes continentes han demostrado la importancia de la vacunación regular como una herramienta protectora altamente eficiente. Además, brotes ocasionales de la enfermedad se han observado en animales vacunados, posiblemente debido a la introducción o circulación de cepas genéticamente diferentes, habiéndose aumentado la incidencia de la enfermedad (De Vries *et al.*, 2017).

Actualmente, hay diversas investigaciones que evidencian diferencias en susceptibilidad de VMC entre diferentes especies, así mismo han encontrado genotipos de VMC cocirculantes de diferente virulencia y tropismo celular. Aunque sólo se habla de la presencia de un serotipo, hay estudios que indican que aún falta investigación exhaustiva de la presencia de otros serotipos, utilizando infecciones experimentales, de patogenicidad, lo cual permitiría conocer más acerca del VMC para poder establecer métodos de prevención eficientes de esta enfermedad (Chen *et al.*, 2018).

Por esta razón, el objetivo del presente trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre la enfermedad denominada “moquillo canino”, dando a conocer los estudios realizados hasta la fecha. La información servirá de apoyo a los Médicos Veterinarios dedicados al área de animales menores en el entendimiento del VMC.

II REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1 AGENTE ETIOLOGICO

El distemper o moquillo canino (VMC) es causado por un virus perteneciente al género Morbillivirus de la familia Paramyxoviridae. En este género, además del VMC, se encuentran el virus del sarampión, virus de la peste bovina, virus de la peste de pequeños rumiantes, virus del moquillo focino, morbilivirus del delfín, morbilivirus de la marsopa, morbilivirus equino y morbilivirus porcino (Murphy *et al.*, 1999; Greene, 2008).

El VMC es un virus ARN negativo de cadena simple envuelto por una nucleocápside de simetría helicoidal que se encuentra rodeado de una envoltura lipoproteica, la cual contiene proteínas que le permiten acoplarse a la membrana celular (Lorenzana, 2008). Como se aprecia en la figura 01, el ARN genómico codifica seis proteínas estructurales: la nucleocápside (N), la fosfoproteína (P), proteína grande (L), matriz (M), la hemaglutinina (H) y la proteína de fusión (F) (Beineke *et al.*, 2009).

El cuadro 01 muestra las funciones de las proteínas virales, dos de ellas, las glucoproteínas F y H, son presentadas a las células blanco, mediando la entrada y salida del virus y actuando como antígenos protectores ayudando a la formación de anticuerpos humorales por parte del hospedador (Vera, 2014; da Fontoura, 2016). La proteína N es la encargada de envolver el ARN del virus y forma junto con las proteínas P y L, el complejo ribonucleoproteína (RNP). La proteína M conecta las proteínas F y H con la nucleocápside durante la maduración del virus (Vera, 2014).

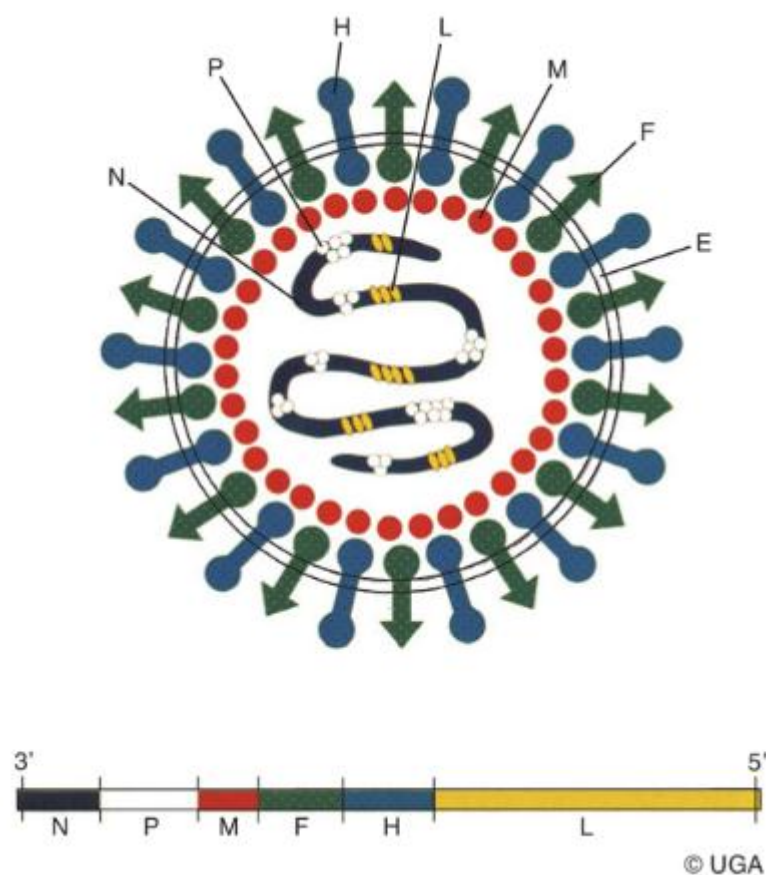


Figura 01. Estructura del virus del moquillo canino. H: Hemaglutinina; F: proteína de fusión; M: proteína de matriz; E: envoltura lipoproteica; L: proteína grande; P: proteína de polimerasa; N: nucleocápside (Greene, 2008).

Cuadro 01. Estructura del VMC (Greene, 2008)

COMPONENTES	ABREVIACIÓN	PESO MOLECULAR (Kda)	FUNCIÓN
Envoltura			
Hemaglutinina	H	76	Estructural: unión viral
Proteína de matriz	M	34	Estructural: penetración
Proteína de fusión 1	F ₁	40	Estructural: penetración
Proteína de fusión 2	F ₂	20-23	Estructural: penetración
Núcleo			
Proteína grande	L	180-200	Funcional: complejo de polimerasa
Polimerasa	P	66	Funcional: complejo de polimerasa
Nucleocápside	N	58	Estructural: protege el genoma

Debido a la variabilidad genética del gen que codifica la proteína H, se ha podido identificar numerosos linajes genéticos relacionados de acuerdo a su ubicación geográfica América I, América II, Asia I, Asia-II, Asia-III, Asia-IV, Europa II (Vida Silvestre), Ártico, Sudáfrica, Sudamérica-I/Europa (SA-1/EU-1), Sudamérica-II (SA-2) y Rockborn-like (RL, Vacuna D) (da Fontoura, 2016; Chen *et al.*, 2018). También se pudo comprobar que en Ecuador y Colombia existe una nueva variante del virus, clasificada como Sudamerica III (SA-3) (Vera, 2014; Chen *et al.*, 2018).

El VMC es susceptible a la luz ultravioleta, al calor y al secado. Las proteínas y antioxidantes le confieren una protección parcial de la inactivación. Se destruye a temperaturas de 50 a 60°C por 30 minutos. En climas calientes no permanece en las perreras luego del retiro de perros infectados, sin embargo se ha reportado que sobrevive en tejidos extirpados por lo menos una hora a 37°C y tres horas a 20°C. En ambientes más fríos (0 – 4°C) puede sobrevivir en el medio ambiente por semanas. Experimentalmente a –65°C persiste hasta por 7 años (Greene, 2008). Se mantiene viable en un pH entre 4.5 y 9. El éter, cloroformo, solución de formalina diluida (menor al 5%), fenol (0.75%) y cuaternarios de amonio al 0.3% son un medio de desinfección eficaz ya que logran destruir el virus (Lorenzana, 2008).

En la actualidad solo está reconocido un solo serotipo, sin embargo, circulan varias cepas que difieren en su tropismo celular y virulencia. Algunas son apenas virulentas produciendo infecciones subclínicas, y otras son altamente virulentas y neutrópicas como la Snyder Hill, la cual produce polioencefalitis, mientras la R252 y A75-17 causan leucoencefalitis desmielinizante (Greene, 2008; García, 2016). Existen otras cepas de afinidad visceral que no ocasionan encefalitis, pero cursan con alta mortalidad (Nelson y Couto, 2000).

2.2 HOSPEDADORES

El VMC es enzoótico en la mayoría de países afectando un rango amplio de hospedadores naturales que incluye algunas especies de carnívoros terrestres como *Canidae*, *Procyonidae*, *Mustelidae*, *Ursidae*, *Herpestidae*, *Hyaenidae*, *Ailuridae*, *Viverridae* y *Felidae* (Cuadro 02). En los últimos años se han reportado enfermedades similares al distemper en grandes félidos en el Parque Nacional Serengeti en Tanzania y en zoológicos de Norteamérica como en pecaríes de collar (*Tayassu tajacu*) en Arizona y en primates no humanos (*Macaca fuscata*) en Japón. La infección de focinos por VMC puede ocurrir, a pesar de tener un virus específico (Santos, 2014).

Cuadro 02. Carnívoros susceptibles al moquillo canino (Pinotti, 2011)

Orden	Descripción
Ailúridos	panda rojo
Cánidos	perro, coyote, dingo, lobo, zorro
Hyaenidos	hiena
Mustélidos	hurón, marta, visón, nutria, zorrillo, tejón
Prociónidos	coatí, kinkajú, mapache
Ursidos	oso panda gigante
Vivérridos	binturong, linsang, civeta
Herpéstidos	mangosta, suricata
Félidos	chita, león, jaguar, margay, ocelote

La infección experimental en otras especies muestra grados variables de susceptibilidad. En ratones y hamsters se presentan signos en el SNC a la inoculación intracerebral. Los conejos y ratas inoculados de forma parenteral son resistentes. Los gatos y algunos primates presentan infecciones no evidentes y autolimitantes similares a las que se observan en perros vacunados con virus vivo modificado (Greene, 2008). El hurón ha sido utilizado como modelo para estudiar la virulencia e inmunosupresión del VMC debido a su extrema susceptibilidad (von Messling *et al.*, 2004).

2.3 EPIDEMIOLOGIA

El moquillo canino afecta a perros de todas las edades, sin embargo, los cachorros tienen una mayor susceptibilidad a partir de los 45 días debido a la pérdida de anticuerpos maternos, registrándose la mayor tasa de prevalencia entre los 3 y 6 meses de edad (Greene, 2008). No se han encontrado diferencias significativas entre la incidencia de infecciones en machos y hembras (Pinotti, 2011).

Se ha reportado una menor frecuencia, mortalidad y secuelas de VMC en razas braquicefálicas, comparada a las dolicocefálicas, tales como Greyhound, Siberian Husky, Weimaraner, Samoyedo y Alaskan Malamute (Pinotti, 2011). También se ha observado que el riesgo de adquirir la enfermedad en perros de raza pura es un 85% más bajo, comparado con perros mestizos (Lorenzana, 2008). Sobre la relación de otros factores como temperatura

ambiental y humedad, no se ha podido concluir que éstos influyan significativamente en la frecuencia de la presentación de la enfermedad (Pinotti, 2011).

El VMC se transmite principalmente mediante los exudados respiratorios en forma de microgotas o aerosol, aunque también ha sido aislado de diversos tejidos y secreciones como la orina, heces y secreciones oculares. La vía transplacentaria quedó demostrada al obtener cachorros infectados sin exposición post natal, a pesar de haber sido criados en condiciones gnotobióticas e hijos de madres aparentemente sanas (Appel y Summers, 1999; Greene, 2008).

La eliminación del virus al ambiente inicia aproximadamente a los 7 días post infección, pero puede extenderse en algunos casos hasta 60 a 90 días, aunque los períodos son generalmente más cortos. A pesar de ser inestable fuera del hospedador, la constante eliminación, sumada al contacto entre animales recientemente infectados con una población susceptible ayudan a conservar el virus dentro de una población (Nelson y Couto, 2000).

Los perros que se han recuperado de la infección por VMC poseen inmunidad de por vida, no se ha encontrado persistencia de la infección ni eliminación viral (Appel y Summers, 1999), a diferencia de la inmunidad adquirida mediante la vacunación, la cual, a pesar de ser prolongada, no es para toda la vida. Factores como la inmunosupresión, alta exposición viral y cuadros de estrés pueden ocasionar la infección de perros que no recibieron vacunas periódicas (Lorenzana, 2008).

Diversos estudios muestran que entre el 25 y 75% de perros susceptibles desarrollan una infección subclínica, excretando el virus al ambiente sin mostrar signos clínicos de la enfermedad. Esto refleja un cierto grado de inmunidad natural y adquirida en la población canina general (Santos, 2014).

2.4 PATOGENIA

La manifestación clínica presenta diferencias en la duración y gravedad de los signos. Puede variar desde una infección subclínica a enfermedad grave con más del 50% de mortalidad. El período de incubación es de 1 a 4 semanas dependiendo de la cepa viral, edad del animal al momento de la infección y el estado inmune del hospedador (Lempp *et al.*, 2014).

2.4.1 Ruta de infección y propagación del virus

El VMC infecta a perros susceptibles principalmente por la inhalación del virus en el aire o gotitas de aerosol infecciosas. La patogenia de la enfermedad se observa en la figura 02. Luego del ingreso del VMC al organismo se replica localmente en los tejidos linfoides del tracto respiratorio donde los macrófagos y monocitos tisulares del epitelio respiratorio y tonsilas representan las primeras células que captan y propagan el virus (Ludlow *et al.*, 2013).

Luego de la replicación local aproximadamente del cuarto al sexto día, el VMC es diseminado vía linfática y sanguínea a tejidos hematopoyéticos distantes, tales como bazo, timo, nódulos linfáticos, médula ósea, células de Kupffer y tejidos linfáticos asociados a la mucosa (MALT) constituyendo la primera fase virémica (Appel y Summers, 1999; Beineke *et al.*, 2009). Esta diseminación viral coincide con la elevación inicial transitoria de la temperatura, linfopenia y aparición del interferón circulante. La linfopenia es causada debido a la predilección del virus por los linfocitos T y B, principalmente (Greene, 2008).

Entre el octavo y noveno día inicia la segunda viremia la cual está asociada generalmente a fiebre alta. El VMC se disemina vía hematógena al parénquima y células de los tejidos en todo el cuerpo, encontrándose en células de tracto respiratorio, gastrointestinal, urinario, sistema endocrino, tejidos linfoides, sistema nervioso central y vasculatura (Beineke *et al.*, 2009). La liberación del virus al medio ambiente inicia desde la colonización epitelial y se produce a través de las secreciones corporales, incluso en perros que no presentan signos clínicos (Greene, 2008).

La respuesta inmune celular y humoral inicia entre el día 9 a 14. Luego de la segunda viremia y dependiendo del estado inmune del animal puede ocurrir la eliminación del virus en la mayoría de tejidos sin mostrar signos clínicos de la enfermedad en animales que presentan títulos adecuados de anticuerpos contra el VMC y buena respuesta de la citotoxicidad mediada por células. En perros con una respuesta inmune adecuada los anticuerpos neutralizantes se sintetizan rápidamente alcanzando niveles óptimos, destacando el anticuerpo específico IgG, el cual neutraliza el virus extracelular e inhibe su propagación al interior de las células (Deem *et al.*, 2000).

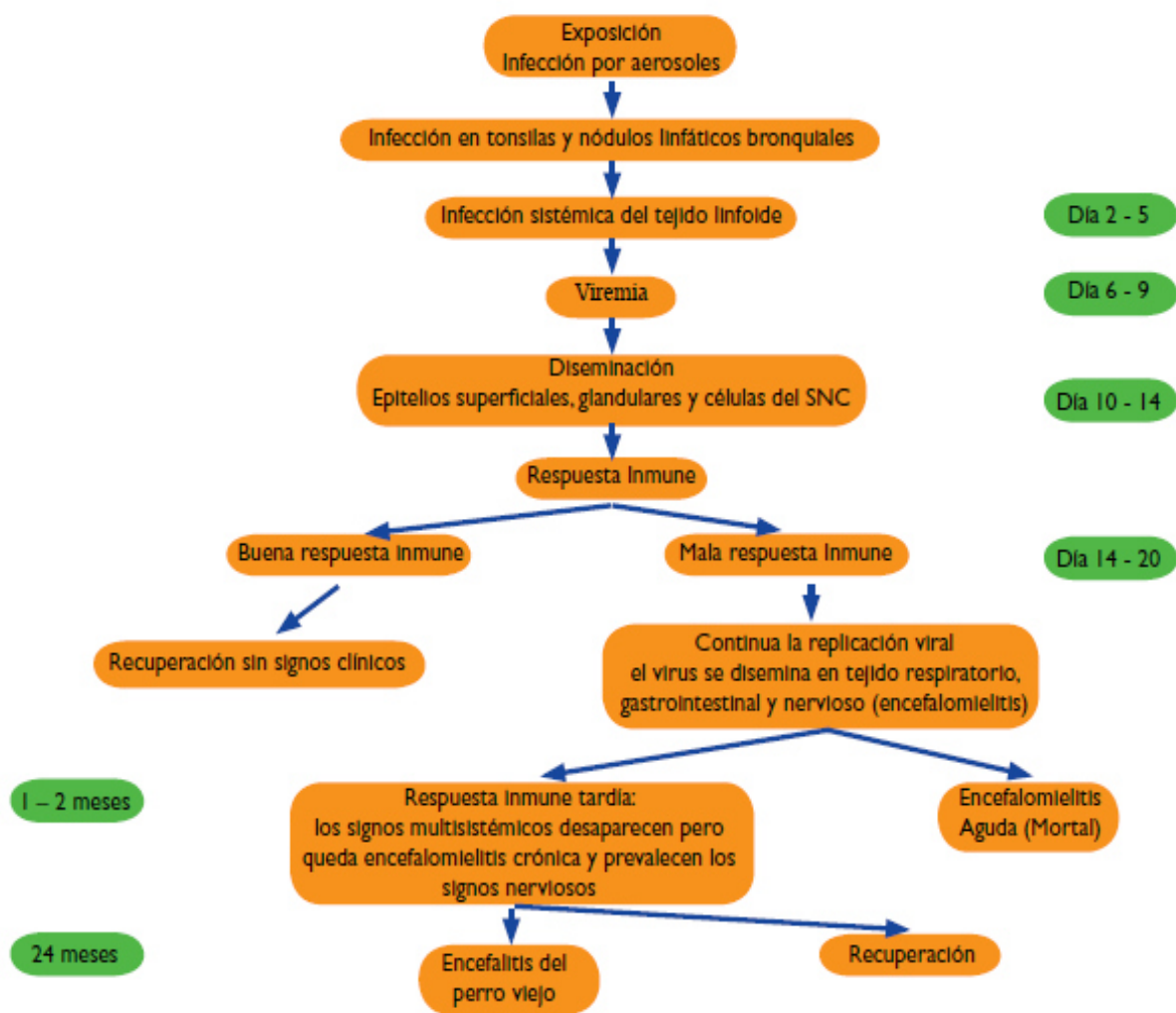


Figura 02. Patogenia del moquillo canino (Lorenzana, 2008)

En animales con niveles intermedios de respuesta mediada por células y títulos de anticuerpos retrasados la propagación viral continúa al resto de tejidos epiteliales. Se producen los signos clínicos los cuales pueden resolverse si ocurre un aumento en el título de anticuerpos, eliminándose el virus a medida que aumenta la titulación. Sin embargo, pueden persistir durante largo tiempo en tejidos uveales, neuronas y en tegumentos como las almohadillas plantares. La recuperación en estos casos se asocia con una inmunidad a largo plazo la cual puede verse afectada dependiendo de la virulencia de la cepa, sobreexposición viral, altos niveles de estrés o sistema inmune comprometido (Greene, 2008).

Los animales que desarrollan una respuesta inmune inadecuada o débil presentan diseminación viral en diversos tejidos, incluyendo los epitelios intestinal, urogenital,

respiratorio y dérmico. En estos casos los signos multisistémicos son marcados observándose un alto grado de mortalidad y persistencia en los tejidos hasta la muerte. Las infecciones bacterianas secundarias en vías respiratorias y el aparato digestivo son frecuentes y aumentan la gravedad del cuadro clínico (Vandevelde y Zurbriggen, 2005; Lempp *et al.*, 2014).

Los títulos de anticuerpos en suero encontrados en perros gnotobióticos presentan una correlación inversa a la gravedad de la enfermedad. Diversos estudios sugieren que la respuesta de anticuerpos antienvoltura pueden prevenir la infección viral persistente del SNC, la cual parece depender del nivel de anticuerpos IgG para la glicoproteína H (Greene, 2008).

2.4.2 Patogenia sistémica

Luego de la segunda viremia se puede encontrar antígeno viral y lesiones como cuerpos de inclusión citoplasmáticos, en diversos órganos y tejidos. A nivel respiratorio se observa rinitis serosa a mucopurulenta, neumonía intersticial y bronquiolitis necrotizante la cual suele complicarse con infecciones bacterianas secundarias como bronconeumonía supurativa. En el tracto gastrointestinal se puede observar una enteritis catarral con depleción de las placas de Peyer. Durante el desarrollo de los dientes permanentes se observa que VMC infecta los ameloblastos causando hipoplasia del esmalte dentario. Estas células son las precursoras del esmalte y permanecen aproximadamente hasta los 7 meses en el perro (Lempp *et al.*, 2014).

A nivel dérmico se presenta dermatitis pustular en muslos, abdomen y superficie interna de las orejas. Se ha reportado una manifestación de la enfermedad poco frecuente caracterizada por la hiperqueratosis de las almohadillas plantares y el plano nasal. La patogenia aún es indeterminada pero se sugiere que el VMC causa una alteración en la diferenciación de los queratinocitos (Gröne *et al.*, 2004). Maeda y colaboradores (1994) encontraron hiperqueratosis y paraqueratosis con formación de vesículas y pústulas en lesiones alrededor del ojo y hocico, así como la formación de células gigantes sincitiales multinucleadas y corpúsculos de inclusión intranucleares y citoplasmáticos en la epidermis y los apéndices epidérmicos, sugiriendo un ataque viral directo a la piel.

2.4.3 Inmunosupresión

El VMC al igual que otros morbilivirus como el sarampión y el virus de la peste bovina, afecta principalmente a las células del sistema linfático y es altamente inmunosupresor. La gravedad de la enfermedad varía dependiendo de la cepa del virus, edad y estado inmune del

animal al momento de la infección. Cuando la respuesta a la infección no es la adecuada, se produce un deterioro de las funciones inmunes celulares y humorales, presentándose inmunosupresión, pérdida de linfocitos y leucopenia, volviendo a los animales susceptibles a las infecciones secundarias (Beineke *et al.*, 2009).

Los hurones representan modelos animales confiables para la investigación de la inmunosupresión inducida por morbilivirus y el desarrollo de vacunas más efectivas contra el sarampión y el moquillo canino. Infecciones experimentales en estos animales, mostraron una enfermedad sistémica aguda, con alta mortalidad e inmunosupresión. A nivel celular, la leucopenia, respuesta celular inhibida, hipersensibilidad retardada suprimida, proliferación de linfocitos disminuida y escasa respuesta de anticuerpos se asocian a los niveles altos de mortalidad (von Messling *et al.*, 2003).

2.4.3.1 Linfotropismo

Las infecciones experimentales en hurones y perros con el VMC han demostrado que la infección inicial de células linfoides en bazo, ganglios linfáticos, MALT, timo, médula ósea, linfocitos T y B circulantes preceden a la infección de células epiteliales de otros tejidos y SNC sugiriendo un linfotropismo marcado principalmente en la etapa temprana de la infección (von Messling, 2004).

Wenzlow y colaboradores (2007) encontraron *in vitro* que el linfotropismo del VMC se basa en la unión de una glicoproteína de membrana, CD150 (molécula de activación de linfocitos de señalización, SLAM) y la proteína H viral, y la posterior entrada celular del agente. En perros sanos, SLAM se expresa en gran variedad de órganos, sin embargo luego de la infección por VMC existe un aumento en la expresión de SLAM, lo que indica un posible mecanismo para favorecer la replicación del virus en el huésped. La destrucción de células infectadas que expresan SLAM podría ser un mecanismo de inmunosupresión ocasionada por VMC.

En hurones infectados experimentalmente, se pudo determinar que el reconocimiento SLAM es esencial para la infección linfocitaria, diseminación viral e inmunosupresión (von Messling *et al.*, 2004). Además, se pudo comprobar que luego de la infección, se produce una inducción de apoptosis en líneas celulares linfoides que expresan SLAM. Esto puede llevar a explorar posibles tratamientos de linfomas caninos con cepas atenuadas de VMC, e incluso, servir de modelos experimentales para tratamientos de linfomas humanos (Suter *et al.*, 2005).

La proteína CD46, una proteína que actúa como regulador de la lisis celular mediada por el complemento, actúa como receptor viral alternativo en células de perros que no expresan SLAM (Suter *et al.*, 2005). Singenthan y colaboradores (2006) encontraron que CD9, un miembro de la familia de proteínas transmembrana tetraspan, está asociado con la fusión célula-célula inducida por el VMC y la formación de células sincitiales, sin embargo, no participa directamente en la fusión célula virus. Se considera un cofactor para la infección viral que posiblemente forma parte del complejo receptor para VMC ayudando a mejorar la expresión de la célula receptora.

2.4.3.2 Hallazgos morfológicos

La infección por VMC ocasiona cambios en los tejidos linfoides de perros afectados, pudiendo encontrar inflamación de ganglios linfáticos, depleción de MALT y reducción del tamaño del timo. Durante la fase aguda, a nivel celular, se produce agotamiento generalizado de células T y B, así como hiperplasia de células reticulares en la región medular de los ganglios linfáticos. La atrofia del timo está relacionada a una disminución de la relación corticomedular, demarcación indistinta entre corteza y médula, y reducción de los corpúsculos de Hassall. En los folículos linfoides se observa la formación de sincitios y muerte celular de las células del sistema inmune, lo que ocasiona una pérdida de los folículos secundarios (Iwatsuki *et al.*, 1995).

Se ha observado la presencia de corpúsculos de inclusión citoplasmáticos eosinofílicos en células reticulares y linfocitos de animales con infección por VMC los cuales se forman debido a la acumulación de proteínas excedentes en la replicación viral. La inmunosupresión que ocurre en la fase aguda se acompaña de falta de linfocitos T recirculantes en el seno marginal de los ganglios linfáticos, sin embargo, estas alteraciones se revierten parcialmente con la repoblación y formación del centro germinal de los tejidos linfoides. El grado de agotamiento linfoide está asociado a la cantidad de antígeno viral en el órgano afectado (Beineke *et al.*, 2009).

2.4.3.3 Cambios fenotípicos de órganos linfoides

La viremia en la fase temprana de la enfermedad está asociada a una respuesta inmune disminuida, ocasionada principalmente por la citólisis de linfocitos y macrófagos, siendo los linfocitos CD4⁺ los afectados con mayor frecuencia en la fase aguda. Luego del agotamiento linfoide inicial, la regeneración de los órganos linfoides en la fase crónica produce una respuesta

dominada por CD4- y CD8-. La repoblación linfoide en esta fase se caracteriza por una reconstitución completa de linfocitos CD3-, CD4- y CD8- en zonas de células T. Sin embargo, el número de células que expresan CD5- e IgG- se mantiene reducido y se puede encontrar el antígeno viral en células dendríticas y rara vez en linfocitos (Wünschmann *et al.*, 1999).

Wünschmann y colaboradores (2000) reportaron que, durante la etapa crónica, las células dendríticas parecen actuar como células huésped primarias para el virus. Este cambio del tropismo celular puede ser consecuencia de la respuesta inmune y actuar como un mecanismo de persistencia viral. Además, el VMC puede inhibir la diferenciación terminal de las células dendríticas, ocasionando un efecto inmunodepresor persistente debido a una repoblación retardada de células dendríticas funcionales. A nivel de timo, las células dendríticas epiteliales infectadas ocasionan una maduración y selección comprometida de células T, promoviendo liberación de células T CD5- inmaduras, incluyendo células autorreactivas.

2.4.3.4 Mecanismos de inmunosupresión

La linfopenia de la fase aguda de la infección por VMC está caracterizada por una depleción de las células T auxiliares CD4 +, T citotóxicas CD8+ y células B de la sangre periférica CD21+. La escasa presencia de células inmunes circulantes se puede deber a una producción celular deteriorada en los órganos linfoides primarios y secundarios. Moro *et al.* (2003), demostraron que existe muerte celular programada en un número considerable de linfocitos no infectados, lo cual indica que existen mecanismos de apoptosis independiente del virus, como la hiperactivación del sistema inmune innato o la apoptosis inducida por la activación mediada por Fas de las células linfoides.

Los mecanismos de la inmunosupresión causada por VMC aún no están del todo definidos. Sólo una proporción de linfocitos están infectados y las anomalías inmunológicas aún persisten en perros convalecientes que han eliminado el virus. Se ha discutido la existencia de una población de células supresoras de mononucleares que conducirían a la inmunosupresión de larga duración, sin embargo, la clasificación fenotípica de este tipo de células y los mecanismos que conducen a la inhibición de las células inmunes aún no han sido aclarados (Lempp *et al.*, 2014).

El VMC modula la función de los monocitos inhibiendo la interleuquina (IL)-1 y aumentando la liberación de la prostaglandina E2, por lo que, la presentación de antígenos combinada por los monocitos podría contribuir a una disminución de la respuesta inmune,

afectando la diferenciación de células B, formación de células plasmáticas y producción de inmunoglobulinas (Beineke *et al.*, 2009).

La proteína N del virus posee propiedades inmunomoduladoras actuando de forma indirecta sobre la función de las células T al modular la presentación del antígeno de las células dendríticas comprometiendo las células expresadas en el receptor Fcγ(CD32) causando supresión de las células no infectadas y la posterior disminución de la producción de IL-12, similar al cuadro descrito para el virus de sarampión (Schneider-Schaulies y Dittmer, 2006).

La falta de expresión de citocinas en leucocitos de sangre periférica está relacionado a una alta carga viral y viremia, indicando que una infección viral abrumadora suprime la producción de citocinas en las células linfoides. Esto se pudo apreciar en hurones infectados experimentalmente, los cuales mostraron inmunosupresión grave y alta mortalidad asociada a una falta de expresión de citocinas en leucocitos de sangre periférica. En comparación, los hurones que sobrevivieron mostraron una respuesta sostenida de citocinas (Svitek y von Messling, 2007).

2.4.4 Patogenia del moquillo nervioso

Diversas cepas del VMC poseen un neutrotropismo considerable. Ciertos aislamientos de la cepa Snyder Hill causan polienccefalitis aguda mientras que las cepas A75/17 y R252 causan leucoencefalitis desmielinizante. La ruta de ingreso al cerebro es a través de la barrera hematoencefálica mediante células mononucleares infectadas, ocasionando liberación local del virus e infección de células epiteliales y endoteliales. Además se ha detectado en células del plexo coroideo y vasos cerebrales infección primaria antes de la llegada de leucocitos infectados. Una vez dentro del cerebro el virus se propaga a través del LCR donde infecta las células de revestimiento ependimario de los ventrículos, células gliales y neuronas (Lempp *et al.*, 2014).

Adicionalmente a ruta de infección hematógena clásica se ha identificado un mecanismo adicional en hurones infectados experimentalmente. Se ha podido demostrar que el virus ingresa al cerebro a través de las neuronas ubicadas en la mucosa olfatoria seguido de la invasión viral a lo largo de los filamentos nerviosos olfatorios a los glomérulos olfatorios y posteriormente a estructuras más profundas del SNC (Vandeveldt *et al.*, 2005)

Aún no se ha podido establecer si el ingreso a través de mucosa olfatoria juega un papel importante en caninos. A su vez aún queda por resolver la discusión sobre los receptores celulares que contribuyen a la neurovirulencia del VMC ya que la molécula SLAM se expresa en un grado muy limitado en el SNC, por lo que receptores adicionales permitirían que el virus invada las células neuronales (Rudd *et al.*, 2006).

La afectación del SNC puede aparecer en manifestaciones distintivas. La manifestación de la materia gris aparece en raras ocasiones y ocasiona encefalopatía fulminante aguda que se ha observado en la corteza cerebelosa y cerebral de perros jóvenes inmunocompetentes infectados experimentalmente. Esta manifestación generalmente tiene mal pronóstico y alta mortalidad (Beineke *et al.*, 2009).

Un patrón de distribución de materia gris ha sido observado en perros mayores denominándose encefalitis del perro anciano (EPA), sin embargo se cree que este tipo de encefalitis ocurre en animales inmunocompetentes con persistencia neuronal del virus con una replicación defectuosa. A diferencia de las formas poliencéfálicas que son raras la infección subaguda a crónica del SNC conduce a leucoencefalitis desmielinizante (LD), representando la afectación neurológica más común (Lempp *et al.*, 2014).

La leucoencefalitis desmielinizante es una complicación devastadora de la infección por VMC y puede ocurrir al mismo tiempo o después de las manifestaciones sistémicas. Afecta principalmente al cerebelo y las regiones periventriculares. Generalmente comienza con una infección de la materia gris seguida de la propagación del virus a la sustancia blanca (Lorenzana, 2008).

Durante la etapa aguda de la LD el VMC se replica en células gliales de la sustancia blanca. El 95% de las células infectadas son astrocitos, siendo el objetivo principal de las primeras etapas de la LD. Además de los astrocitos también se ha encontrado antígeno viral en neuronas, células microgliales, células ependimarias, leptomeníneas y del plexo coroideo (Greene, 2008).

2.5 SIGNOS CLINICOS

La mortalidad y gravedad de los signos clínicos del VMC dependen de la virulencia de la cepa, las condiciones ambientales, edad y estado inmunológico del hospedero pasando

desapercibido hasta en el 50% de los animales infectados (Birchard y Sherding, 2008). De acuerdo a las características clínicas se puede observar una forma catarral y nerviosa denominada forma sistémica aguda, y una manifestación nerviosa crónica. Se han reportado también manifestaciones inusuales como la encefalitis del perro viejo (Beineke *et al.*, 2009).

2.5.1 Forma aguda

Inicialmente entre los 3 a 7 días post infección se produce un primer incremento de temperatura acompañado de letargo, deshidratación, pérdida de apetito y pérdida de peso, pudiendo pasar estos signos desapercibidos. Luego la fiebre disminuye durante unos días y posteriormente se desarrolla una segunda fase febril acompañada de una forma clínica más pronunciada dependiendo del órgano principalmente afectado, pudiendo observarse conjuntivitis, tos seca, incremento de ruidos pulmonares, secreción serosa o mucopurulenta nasal y ocular, vómitos no asociados a la alimentación, diarrea sanguinolenta, tenesmo e intususcepción (Lorenzana, 2008).

La inmunosupresión asociada al VMC facilita la aparición de infecciones secundarias. Se han reportado numerosos casos de salmonelosis que ocasionan diarrea hemorrágica y sepsis, toxoplasmosis o neosporiasis que cursan con miositis y radiculoneuritis e infecciones del sistema respiratorio por *Pneumocystis carinii* asociados a neumonía y *Bordetella bronchiseptica* asociada a traqueobronquitis infecciosa (Greene, 2008).

Como puede apreciarse en la figura 03, en algunos casos se observa dermatitis vesicular y pustular en cachorros predominantemente en el abdomen ventral y raramente relacionado con enfermedad posterior del SNC. Por otra parte, la presencia de hiperqueratosis nasal y digital observada en la figura 04 suele estar asociada a complicaciones neurológicas posteriores (Gröne *et al.*, 2004)

Los perros afectados pueden morir debido a los signos sistémicos propios de la enfermedad y las infecciones secundarias asociadas. Los signos nerviosos de la forma aguda como las convulsiones, mioclonia e hiperestesia se desarrollan después de la enfermedad sistémica y están relacionados a la invasión en la sustancia gris y el curso con encefalopatía fulminante (Lorenzana, 2008).

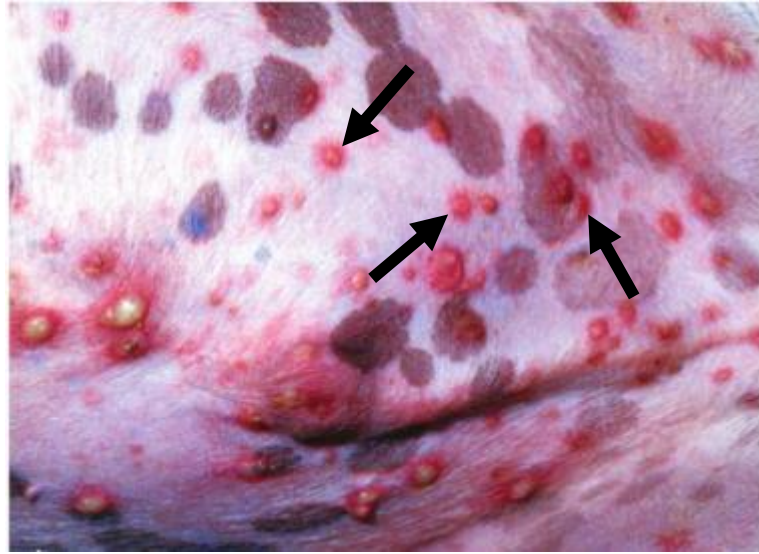


Figura 03. Dermatitis pustular en cachorro con moquillo canino (Greene, 2008).



Figura 04. Hiperqueratosis digital (almohadillas duras) en un canino con encefalomiелitis (Greene, 2008).

2.5.2 Forma subaguda

Los signos respiratorios y digestivos de la forma subaguda son ligeros, luego de dos a tres semanas se presentan signos nerviosos como incoordinación, ataxia, paresia, parálisis y

mioclonia. Pueden ocurrir cualquier tipo de convulsiones, dependiendo de la región afectada del cerebro. Una forma típica es la convulsión del tipo “goma de mascar” donde el animal presenta salivación profusa y mueve la mandíbula simulando la acción de masticar chicle la cual ocurre debido a la poliencefalomalacia de los lóbulos temporales, sin embargo a pesar de estar clásicamente asociada a la infección por el VMC, el daño en estos lóbulos por otras causas pueden provocar convulsiones similares. Las complicaciones neurológicas son un factor importante en cuanto al pronóstico y recuperación de la infección (Greene, 2008).

2.5.3 Forma crónica

Los perros adultos desarrollan dos formas de presentación crónica. En la primera se presenta encefalitis multifocal que progresa lentamente asociada a un proceso inmunomediado y caracterizado por debilidad en miembros posteriores, disminución de la respuesta a la amenaza, parálisis y temblores de cabeza. Suele presentarse en perros de 4 a 8 años y se ha observado recuperación completa en algunos casos (Wheeler, 2007).

La encefalitis del perro viejo también conocida como encefalitis esclerosante difusa subaguda es un proceso inflamatorio progresivo y crónico poco frecuente de la materia gris, suele presentarse en perros mayores de seis años y se asocia a ataxia, movimientos circulares, presión de la cabeza contra objetos y falta de respuesta a estímulos externos. Los animales afectados también pueden presentar cambio de personalidad y no reconocer a sus dueños (Astete, 2010).

2.5.4 Otros signos

Se ha reportado infección transplacentaria del VMC la cual ocasiona signos neurológicos en cachorros durante las primeras 4 a 6 semanas de nacidos. Dependiendo de la etapa de gestación en la cual ocurrió la infección se pueden presentar abortos, muerte neonatal o nacimiento de cachorros débiles. El daño en los órganos linfoides en esta etapa ocasiona inmunodeficiencia permanente en los cachorros que sobreviven (Greene, 2008).

Higgins y colaboradores (1981) observaron que cachorros gnotobioticos de menos de 7 días de vida infectados experimentalmente con el VMC desarrollaron miocardiopatía caracterizada por degeneración miocárdica multifocal. Las lesiones microscópicas incluyeron necrosis y respuesta celular inflamatoria con mineralización y fibrosis. Los signos clínicos

empezaron a manifestarse entre los 14 a 18 días post infección e incluyeron disnea, depresión, anorexia, colapso y postración.

La infección por VMC en las primeras etapas de desarrollo de los cachorros, antes de la erupción de la dentición permanente, también puede afectar los ameloblastos causando hipoplasia del esmalte, así como daños en la dentina y raíces dentales. En perros que sobreviven a la infección pueden observarse irregularidades en la superficie dental, aparición parcial, oligodoncia o impacción dental (Dublelzig *et al.*, 1981) (Figura 05).

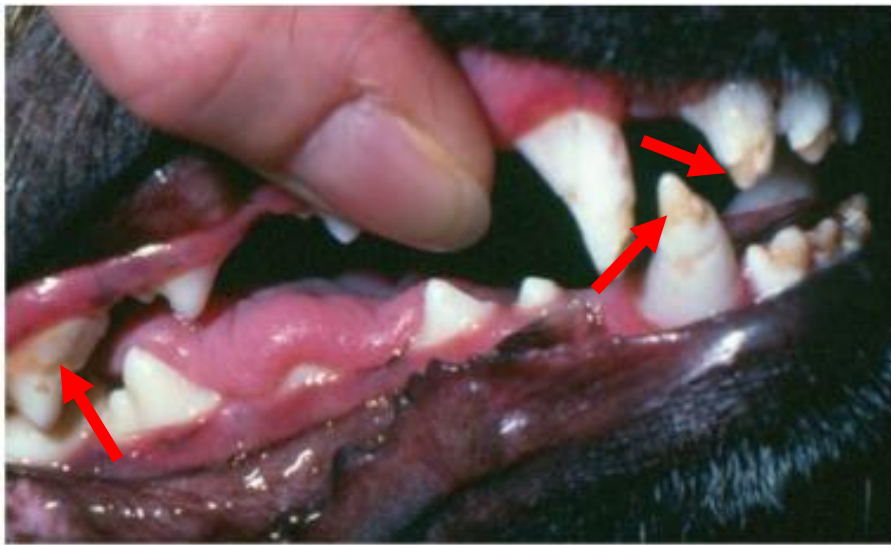


Figura 05. Hipoplasia del esmalte dentario. Caracterizado por irregularidades en la superficie dental de un perro viejo que sobrevivió a moquillo neonatal (Greene, 2008).

Los perros jóvenes infectados con el VMC de forma natural o experimental presentan lesiones óseas restringidas a las metáfisis de los huesos largos siendo más afectados los perros de razas grandes entre 3 a 6 meses. Se pudo aislar el VMC en células de la médula hematopoyética, osteoclastos, osteoblastos y raramente en osteocitos. Las lesiones óseas encontradas como la osteosclerosis metafisiaria fueron transitorias y no hubo indicios de persistencia viral en huesos de perros infectados (Baumgärtner *et al.*, 1995).

Se ha encontrado niveles altos de anticuerpos para el VMC en líquido sinovial y suero de perros con artritis reumatoidea. En éstos se pudo aislar antígeno del líquido sinovial a diferencia de perros con artropatías degenerativas o inflamatorias (Bell *et al.*, 1991). Los perros con encefalomiелitis suelen presentar uveítis anterior leve, en muchos casos asintomática. Otros efectos del virus sobre el nervio óptico y retina como la neuritis óptica está caracterizada por

ceguera con pupilas dilatadas y sin respuesta. Puede ocurrir desprendimiento de retina quedando zonas cicatrizales crónicas hiperreflejantes (Greene, 2008).

2.6 DIAGNÓSTICO

Los signos de la enfermedad son variables pudiendo confundirse en muchos casos con enfermedades que cursen con signos parecidos (Lorenzana, 2008). El diagnóstico del moquillo canino se basa en la sospecha clínica. Cachorros de 2 a 6 meses con antecedentes de vacunaciones incompletas o inadecuadas con signos de enfermedad compatible respaldan el diagnóstico (Greene, 2008).

2.6.1 Pruebas complementarias

2.6.1.1 Laboratorio clínico

En la fase aguda de la enfermedad se puede encontrar hallazgos hematológicos como linfopenia absoluta ocasionada por la depleción linfoide, necrosis y apoptosis. En algunos casos se encontró trombocitopenia y monocitosis. Pueden observarse inclusiones virales intracitoplasmáticas dentro de linfocitos, monocitos, neutrófilos y eritrocitos circulantes. La microscopía electrónica permitió identificar que estas inclusiones son nucleocápsides similares a los paramixovirus (García, 2016).

La bioquímica sérica no muestra cambios específicos durante la enfermedad sistémica aguda. En algunos casos se ha podido encontrar al analizar las proteínas totales una disminución de las concentraciones de albúmina y un aumento de globulinas α y γ en neonatos. La infección prenatal o neonatal de cachorros se manifiesta mediante una hipoglobulinemia marcada debido a la inmunosupresión (Greene, 2008).

2.6.1.2 Diagnóstico por imágenes

En la radiografía torácica se observan patrones pulmonares intersticiales en casos tempranos de moquillo. En infección bacteriana secundaria y bronconeumonía se pueden encontrar patrones alveolares (Lorenzana, 2008). Mediante resonancia magnética se pudo observar lesiones hiperintensas y pérdida de contraste entre la materia gris y blanca en imágenes

ponderadas en T2 en cerebelo y tronco encefálico correlacionadas a encefalitis desmielinizante (Bathen-Noethen *et al.*, 2008).

2.6.1.3 Análisis de LCR

A pesar de que en perros con signos neurológicos existen anomalías detectables es posible encontrar falsos negativos. Es frecuente encontrar un aumento en la concentración de proteínas (>25 mg/dl), recuento celular con predominio linfocitario (>10 células/ μ l) y niveles de IFN en las formas inflamatorias subagudas a más crónicas de encefalomiелitis por VMC. Se observaron inclusiones intracitoplasmáticas en células del LCR (Abate *et al.*, 1998).

El aumento de anticuerpos contra el VMC en el LCR ofrece una evidencia definitiva de una encefalitis causada por moquillo debido a que se producen de forma local. No se ha encontrado aumento de anticuerpos en perros vacunados ni en los que padecen moquillo sistémico sin compromiso neurológico. En algunos casos donde el procedimiento de recolección del LCR fue traumático se puede observar un aumento de anticuerpos debido a la contaminación con sangre entera (Greene, 2008).

Se ha reportado la presencia de antígenos virales en el análisis celular del LCR de perros que cursan con encefalitis aguda, sin embargo su ausencia no descarta la infección por VMC. Se debe tener especial cuidado en la toma de muestra, la cual debe ser realizada por personal de laboratorio de diagnóstico o investigación con el equipo adecuado (Wheeler, 2007).

2.6.2 Pruebas confirmatorias

2.6.2.1 Inmunofluorescencia directa

La inmunofluorescencia directa (IFD) facilita el diagnóstico específico del VMC permitiendo detectar el virus a partir de hisopados de sangre, LCR, médula ósea, orina, epitelio respiratorio, genital, tonsilar y conjuntival. Los frotis obtenidos se colocan en láminas portaobjetos, se dejan secar y se fijan con acetona por 5 minutos. Luego se colorean en forma directa o indirecta con anticuerpos para VMC conjugados con fluoresceína y se examinan por medio de microscopía electrónica (Greene, 2008).

En los frotis sanguíneos se puede detectar el antígeno en leucocitos de 2 a 5 días post infección, disminuyendo a medida que aumenta el título de anticuerpos. A partir del día 14

donde los signos clínicos son evidentes ya no se observan resultados positivos, excepto en perros con una inadecuada respuesta inmune (Pinotti, 2011).

Dentro de las 3 primeras semanas post infección es posible encontrar resultados positivos en los epitelios genital y conjuntival. Luego alrededor de la cuarta semana el virus desaparece de estos tejidos, asociado a la recuperación clínica del animal. Se ha detectado el virus por períodos de hasta 60 días en células epiteliales y macrófagos del tracto respiratorio, piel, tejido uveal, almohadillas plantares y SNC (Józwik y Frymus, 2005).

Las pruebas de IFD en frotis de diversos tejidos resultan útiles principalmente en la fase aguda de la enfermedad. En los casos crónicos suele arrojar resultados negativos debido al enmascaramiento o eliminación del antígeno viral por parte de los anticuerpos producidos por el hospedador (Athanasίου *et al.*, 2018).

2.6.2.2 Inmunohistoquímica

Permite detectar el antígeno en mucosa nasal, epitelio de almohadilla plantar, improntas vaginales, prepuciales y piel para el diagnóstico antemortem de la infección. Las amígdalas, bazo, ganglios linfáticos, estómago, pulmón, duodeno, vejiga y cerebro de animales que murieron por moquillo presentan grandes cantidades de virus por lo que pueden encontrarse mediante inmunohistoquímica realizando una fijación especial con etanol (95%) en frío (4°C) (Haines *et al.*, 1999).

2.6.2.3 Detección de ácido nucleico

La detección del ácido nucleico mediante la transcripción inversa de la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) es una prueba molecular que permite un diagnóstico ante mortem rápido y con alto grado de sensibilidad y especificidad. Esta técnica de biología molecular permite el estudio y análisis de una amplia gama de genes detectando la expresión de niveles de ARN a través de la creación y amplificación de ADN complementario (ADNc) por medio de la transcriptasa inversa (Yi *et al.*, 2012).

Se ha detectado ARN del VMC en muestras de suero, sangre, orina y LCR de perros con moquillo sistémico o neurológico. Al igual que en IFD también se ha podido encontrar en muestras de almohadillas plantares. La detección se pudo realizar independientemente de los signos clínicos del animal y títulos de anticuerpos neutralizantes (Fritz *et al.*, 1999).

La posibilidad de identificar el virus independientemente de la respuesta serológica representa una ventaja en los casos donde los anticuerpos aparecen de forma inesperada luego de largos períodos de infección. Además permite distinguir si la presencia de anticuerpos es señal de infección antigua o reciente mediante la identificación del ARN viral por lo que constituye un método ideal para la identificación de la infección por VMC (Soto, 2017).

2.6.2.4 Serología

Las pruebas que utilizan anticuerpos neutralizantes dirigidos a las proteínas virales H y F se encuentran durante los 10 a 20 días post infección y pueden persistir toda la vida en animales que se recuperan considerándose gold standard para medir la protección contra la infección (Greene, 2008). von Messling y colaboradores (1999) lograron identificar anticuerpos IgG e IgM específicos para CDV mediante la utilización de pruebas de ELISA basadas en proteína N recombinante en perros, logrando un aumento de especificidad. Títulos altos de IgM permiten identificar infecciones recientes del VMC.

Se ha podido observar un aumento transitorio de la IgM hasta 21 días después de la inmunización contra el VMC por lo que en algunos casos la serología puede arrojar resultados falsos positivos. Los niveles de IgG incrementados no son específicos de infección, ya que pueden mantenerse elevados por vacunaciones pasadas, infección anterior o reciente. Los análisis de IgG en LCR y una comparación de la proporción entre suero y LCR pueden ser más confiables para detectar infecciones crónicas del SNC (Lorenzana, 2008).

2.6.2.5 Aislamiento viral

El aislamiento viral es un método de detección que permite detectar el virus en 24 a 48 horas en cultivos de macrófagos alveolares o linfocitos activados adaptados en líneas celulares epiteliales o de fibroblastos (Craig, 2000). La formación de sincitios es un efecto citopático característico de la infección por VMC en muchos cultivos de tejido y se puede observar entre el segundo a quinto día. Líneas celulares linfáticas (B95a) de mono tití también fueron usados para el aislamiento (Kai *et al.*, 1993).

A pesar de que el VMC presenta un mejor crecimiento en macrófagos o linfocitos pulmonares se ha podido aislar también en cultivos de células Vero y cultivos epiteliales primarios de vejiga y riñón sin necesidad de adaptación o pérdida de virulencia. La

inmunización produce títulos de virus altos en macrófagos, linfocitos, células renales y líneas celulares epiteliales, mientras que las cepas de campo crecen en macrófagos y linfocitos. En perros con encefalitis crónica no se logra obtener cultivos exitosos debido a la replicación viral defectuosa (Greene, 2008).

2.7 TRATAMIENTO

El tratamiento del moquillo canino es un reto día a día para el clínico de animales menores debido a que hasta la fecha no existe una terapéutica antiviral específica y en muchos de los casos no se puede formular un pronóstico acertado (Xue *et al.*, 2019). A pesar de los avances en la investigación sobre el VMC y el desarrollo de terapéuticas alternativas, los cambios en las recomendaciones del tratamiento no han sido suficientes para controlar la enfermedad. Al tratarse de una infección viral que afecta varios sistemas, el tratamiento convencional es de apoyo y no específico, adaptándose a cada cuadro clínico particular (García, 2016).

2.7.1 Tratamiento de sostén

El tratamiento debe iniciarse siempre y cuando no se presenten signos neurológicos incompatibles con la vida y según la sintomatología se va a basar en antibioticoterapia para controlar las infecciones secundarias, principalmente del tracto digestivo y respiratorio, fluidoterapia en casos de deshidratación y anticonvulsivos en casos de convulsiones. La mejoría de los casos en moquillo sistémico no neurológico tratados de manera sintomática se atribuyen equivocadamente al régimen terapéutico. La presentación de signos neurológicos suele ser irreversibles y con frecuencia progresivos (Lorenzana, 2008).

Los perros que presenten infecciones respiratorias deben estar en lugares cálidos y secos donde no existan corrientes de aire que puedan empeorar el cuadro. Se debe evitar la acumulación de las secreciones nasales y oculares. Las infecciones bacterianas secundarias pueden llevar al animal a presentar bronquitis inicialmente y posteriormente neumonía, causada en gran parte de los casos por *Bordetella bronquiseptica*. Cuando esto ocurre los antibióticos a elección deben ser de amplio espectro como la ampicilina, doxiciclina, cloranfenicol o florfenicol acompañados de expectorantes. La tetraciclina a pesar de controlar adecuadamente la infección respiratoria no está indicada en cachorros debido a que ocasiona coloración dental (Nelson y Couto, 2000).

En caso de no obtener mejoría clínica se debe optar por el cambio de antibiótico. Si además de los signos respiratorios se presentarán alteraciones gastroentéricas la administración del tratamiento debe ser parenteral. Las dosis y vías de administración de los fármacos se encuentran detalladas en el cuadro 03 (Greene, 2008).

Ante la presentación de vómitos y diarrea se aconseja suspender la administración de alimentos, agua y medicamentos. Si la frecuencia de vómitos es alta y el grado de deshidratación aumenta se deben aplicar antieméticos parenterales, soluciones isotónicas poliónicas como el Lactato Ringer vía IV y vitaminas del grupo B debido a la pérdida en la diuresis y anorexia. La administración de ácido áscorbico por vía IV es controvertida ya que a pesar de haber mejoría clínica en algunos casos aún no se ha comprobado su eficacia (Román, 2014).

Se han reportado diversos estudios sobre el beneficio de la aplicación de dos dosis de 200.000 UI (60 mg) de vitamina A en niños para la disminución de la morbilidad y mortalidad por sarampión. Asimismo pruebas realizadas en hurones determinaron que la aplicación de 30 mg de vitamina A durante los dos primeros días de infección disminuyeron los signos típicos del moquillo, presentando sólo erupción cutánea leve. La suplementación no afectó negativamente la salud de los hurones y aumentó hasta en un 100% la concentración sérica y hepática de vitamina A (Rodeheffer *et al.*, 2007).

Las alteraciones neurológicas muestran una ineficacia en la terapia. La encefalitis multifocal progresiva ocasiona tetraplejía, semicoma e incapacidad que en algunos casos hacen considerar la eutanasia por ser incompatible con la vida. Dosis única de 2.2 mg/Kg IV de dexametasona detienen en parte los signos neurológicos como el edema del SNC pudiendo requerirse un mantenimiento posterior con dosis antiinflamatorias (Greene, 2008).

Otros signos neurológicos más leves como la mioclonía, convulsiones y neuritis óptica pueden ser tratados o manejados de manera satisfactoria. A pesar de los tratamientos empleados la mioclonía suele ser intratable e irreversible. Las convulsiones se pueden manejar con diazepam parenteral en dosis de 5-10 mg vía rectal o IV lenta durante el status epiléptico y con fenobarbital para el mantenimiento. La dosis puede aumentar en casos refractarios. La administración de anticonvulsivantes luego de la enfermedad sistémica y antes del inicio de las convulsiones puede ayudar a prevenir el establecimiento de los circuitos de convulsiones (Caviness y Brown, 2004).

Cuadro 03. Terapia de sostén para el tratamiento de moquillo canino (Greene, 2008).

FARMACO	DOSIS (mg/Kg)	VIA	INTERVALO (HORAS)	DURACIÓN (DÍAS)
Antimicrobianos				
Ampicilina, amoxicilina	20	Oral, IV, SC	8	7
Doxiciclina	5-10	Oral, IV	12	7
Cloranfenicol	15-25	Oral, SC	8	7
Florfenicol	25-50	SC, IM	8	3-5
Cefapirina	10-30	IM, IV, SC	6-8	3-5
Anticonvulsivos				
Fenobarbital	2	Oral, IV, IM	12	Prn
Antiinflamatorios				
Dexametasona				
- Edema del SNC	1-2	IV	24	1
- Neuritis óptica	0,1	Oral, IV, SC	24	3-5

Para el control de los signos de la neuritis óptica tales como la ceguera y dilatación pupilar se pueden emplear glucocorticoides en dosis antiinflamatorias o antiedema aliviando así la inflamación del nervio óptico, sin embargo los resultados son muy variables y dependen del estadio de la enfermedad. Se ha descrito que una terapia temprana es un factor importante para un pronóstico favorable (Pinotti, 2011).

2.7.2 Terapéuticas alternativas

Debido a que no se dispone de una terapia específica para el tratamiento de la infección por VMC, se han desarrollado diversos estudios para lograr una disminución de la morbilidad y mortalidad del moquillo canino (Vera, 2014)

2.7.2.1 Inmunomoduladores

Son agentes que ocasionan alteración del sistema inmunológico, aumentando o disminuyendo la respuesta inmune mediante la modificación de respuesta celular a través de citocinas u otros compuestos. Los inmunomoduladores son ampliamente usados contra virus y

otros agentes infecciosos, neoplasias, alergias e inmunodeficiencias. Permiten reestablecer la inmunocompetencia controlando la carga viral y facilitando la recuperación clínica (Tizard, 2009)

2.7.2.1.1 Interferones

Los interferones son glicoproteínas de bajo peso molecular producidas por células del sistema inmune, principalmente macrófagos y linfocitos. Sus principales efectos biológicos son su efecto antiviral, inmunomodulador e inhibidor de la proliferación celular. Son producidos como respuesta a infecciones virales y otros estímulos. Su mecanismo de acción es interfiriendo en la replicación viral (Lorenzana, 2008).

El IFN α recombinante humano posee funciones inmunomoduladoras y antivirales y es activo contra muchos virus ADN y ARN. Estudios *in vitro* evaluaron la acción del IFN α recombinante humano, Blauferon A, en células Vero inoculadas con el VMC. Se pudo demostrar efectos inhibitorios a nivel intracelular. Al combinarlo con un antiviral como la ribavirina se mostró una inhibición extracelular significativa (Carvalho et al., 2014).

Los IFN suelen ser específicos de especie, sin embargo el interferón felino es menos antigénico y posee mayor actividad antiviral que los recombinantes humanos. El IFN de los gatos y perros están estrechamente relacionados y el IFN felino resulta ser casi tan eficaz en células de caninos como de felinos. Posee propiedades antivirales, efectos antitumorales e incluso actúa contra la formación de colonias, sin embargo aún faltan más estudios *in vivo* (Greene, 2008).

Wang y colaboradores (2014) compararon la actividad antiviral del interferón alfa y omega felino, FeIFN α y FeIFN ω respectivamente, midiendo la capacidad para inhibir los efectos citopáticos del virus a nivel celular. Los resultados mostraron que la actividad antiviral del FeIFN ω es mayor que la del FeIFN α . Contra el virus de la influenza H9N2 y el VMC, la actividad antiviral fue 160 veces y 4 veces más alta que el FeIFN α .

Comercialmente existe un interferón omega recombinante felino (rFeIFN ω), Virbagen® Omega, el cual es producido por gusanos de seda infectados por un baculovirus recombinante. Se ha usado para el tratamiento de parvovirus canina, inmunodeficiencia viral felina y leucemia felina logrando mejorar el cuadro clínico del animal. Presenta buena tolerancia tanto en caninos como felinos. La administración vía SC mediante tres aplicaciones a días alternos y

asociado al tratamiento de soporte según cada caso disminuyó la mortalidad y severidad de los signos, así como el riesgo de presentación de signos nerviosos (Lorenzana, 2008).

2.7.2.1.2 Lipopolisacáridos y fracciones bacterianas

Los lipopolisacáridos bacterianos (LPS_B) o endotoxinas son componentes abundantes y de gran actividad biológica de la membrana externa de bacterias Gram negativas. El reconocimiento molecular en el hospedero está mediado por el receptor tipo toll TLR4. En altas concentraciones inducen fiebre, taquicardia, shock séptico y muerte, en cambio en concentraciones relativamente bajas son inmunomoduladores muy activos (Adalpa *et al.*, 2016).

Los efectos principales sobre el sistema inmune consisten en el incremento de la producción de inmunoglobulinas debido a que son mitógenos de las células B. También participan en el reconocimiento y eliminación de microorganismos estimulando la producción de interferón y activación de las vías clásicas y alternas del complemento (Pinotti, 2011).

Las fracciones ribosomales son otro componente bacteriano que favorece el proceso de estimulación de respuesta inmune activando macrófagos, polimorfonucleares y células asesinas naturales. Además promueve la actividad fagocítica y la liberación de citocinas inmunoregulatoras como IL1, IL3, IL8 e IFN α (Tizard, 2009).

Pinotti (2011) utilizó un preparado comercial, Ribozim®-RN 205, constituido por LPS_B y fracciones ribosomales de una cepa no patógena de *Escherichia coli* para el tratamiento de canes con moquillo canino. El grupo tratado con Ribozim® y terapia de sostén a pesar de mostrar un mayor porcentaje (79,17%) de evolución clínica favorable en comparación al grupo control (71,93%) no tuvo una diferencia significativa, por lo que no se pudo demostrar el beneficio de la adición de Ribozim® a la terapia de sostén, sin embargo el tiempo de recuperación fue más corto que el grupo control.

2.7.2.2 Azatioprina

La azatioprina es un agente farmacológico inmunosupresor que pertenece al grupo de las tiopurinas junto a la 6-mercaptopurina (6-MP) y a la 6-tioguanina (6-TG). Actúa inhibiendo la síntesis de ADN, ARN y proteínas. También disminuye el metabolismo celular, inhibe la mitosis y está asociado al retraso de la hipersensibilidad y toxicidad celular más que a la producción de anticuerpos. Ha sido ampliamente usado en medicina humana para evitar el

rechazo de injertos en transplantes, tratamiento de la leucemia, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, artritis reumatoidea y lupus eritematoso (Woodroffe *et al.*, 2005).

Aixelá (2001) reportó su experiencia con el uso de la azatriopina para el tratamiento de distemper canino en la práctica clínica de animales menores argumentando que el virus durante su fase de replicación incorpora más análogos de bases purínicas que las células del hospedador y por esto sería más afectado. El tratamiento realizado fue a una dosis de 1mg/kg/día por un espacio de dos semanas, conjuntamente a la terapia convencional y se reporta un éxito de 90%. Cabe resaltar que esto no se demostró mediante un ensayo clínico que incluyera un grupo control.

Estudios realizados en canes separando un grupo control que recibía terapia de sostén y otro grupo al cual se administró azatioprina y terapia de sostén no encontró diferencia significativa entre los tratamientos. Incluso en el grupo tratado con azatioprina el tiempo de recuperación fue mayor comparado al grupo control lo que posiblemente se deba al efecto inmunosupresor del fármaco proporcionando una respuesta desfavorable (Pinotti, 2011).

2.7.2.3 Antivirales

2.7.2.3.1 Ribavirina

La ausencia de antivirales específicos mantienen al VMC como uno de los patógenos más importantes en caninos. Uno de los antivirales que se vienen usando experimentalmente es la ribavirina, la cual es un análogo del nucleósido 1-(β -D-ribofuranosil)-1,2,4-triazol-3-carboxamida y posee efectos inhibitorios en muchos virus ADN y ARN, incluyendo a varios miembros de la familia *Paramyxoviridae* (Lanave *et al.*, 2017)

Posee mecanismos de inactivación viral intracelular mediante una conversión inicial en ribavirina-5'-monofosfato (RMP) por la adenosina quinasa. La RMP es un potente inhibidor de la inosina-5'-monofosfato deshidrogenasa (IMPDH) que promueve la reducción de los niveles de trifosfato de guanosa (GTP) intracelular. Este desequilibrio de nucleótidos provoca la sustitución de GTP por nucleótidos alternativos aumentando la frecuencia de mutación viral y producción de genomas defectuosos. Además los productos metabólicos de la ribavirina reducen la traducción de proteínas virales y replicación del ARN (Carvalho *et al.*, 2014).

Estudios realizados *in vitro* sobre los efectos de la ribavirina en células Vero infectadas por VMC demostraron mediante RT-PCR una disminución en la acumulación de ARN viral. La ribavirina a bajas concentraciones fue altamente efectiva en la inhibición de la replicación del virus ya que luego de tres pasajes secuenciales en monocapas de células Vero no pudo ser detectado (Elia *et al.*, 2008).

Carvalho y colaboradores (2014) realizaron ensayos antivirales *in vitro* con ribavirina logrando demostrar su efectividad en la inhibición viral intracelular debido a la interferencia en el proceso de replicación. Además se observó una amplificación del efecto inhibitor al combinarlo con el IFN α recombinante humano. Asimismo sugirió un mayor estudio de la molécula debido a que es la única comercialmente disponible con actividad antiviral contra virus ADN y ARN así como por su uso en humanos para el tratamiento de la panencefalitis esclerosante aguda ocasionada por el virus del sarampión debido a que está genéticamente relacionado con el VMC y presenta cuadros clínicos similares en caninos.

2.7.2.3.2 Boceprevir

El boceprevir es un antiviral que actúa uniéndose e inhibiendo selectivamente la proteasa viral NS3/4 que escinde las poliproteínas no estructurales en proteínas esenciales para la replicación viral. Es el primer antiviral aprobado por la FDA para el tratamiento de la hepatitis C crónica en humanos. Este inhibidor de la proteasa se ha probado también con buenos resultados en algunos ortomixovirus y paramixovirus (Feeney y Chung, 2014).

Se han realizado estudios experimentales en células Vero infectadas con VMC midiendo los efectos del boceprevir, ribavirina y la combinación de éstos. Se pudo observar que cuando se usan por separado causan una ligera disminución en la carga viral a diferencia de la combinación de ambas drogas donde se aprecia una gran reducción de la misma. Sobre los efectos en la replicación del VMC se observó una disminución significativa tanto en el uso por separado y en combinación. El mecanismo por el cual el boceprevir presenta efectos inhibitorios en la replicación del VMC aún no está aclarado (Lanave, *et al.*, 2017).

2.7.2.3.3 Favipiravir

Conocida también como T-705, el favipiravir fue desarrollado por la compañía Industrial Química Japón Toyama. Es un agente antiviral análogo de purina que posee un mecanismo primario de supresión de la actividad de la ARN polimerasa dependiente de ARN

(RdRP). Se convierte de forma activa en T-705 ribofuranosil-5'-trifosfato (T-705-RTP) a nivel celular, inhibiendo la replicación viral al evitar una mayor extensión de las cadenas de ARN. Se ha podido comprobar sus efectos inhibidores *in vitro* e *in vivo* en diversos virus como el virus de la influenza, Ébola, Arenavirus, Bunyavirus, Flavivirus, Norovirus y Paramyxovirus, sin embargo su efecto antiviral aún no ha sido investigado (Furuta *et al.*, 2013).

Xue y colaboradores (2019) realizaron un estudio para evaluar la acción del T-705 en células Vero y DH82 infectadas por VMC. El T-705 mostró fuertes efectos antivirales contra el VMC en células Vero y DH82, una línea celular similar a los macrófagos caninos, por lo que podría ser un fármaco prometedor para el tratamiento de la infección por moquillo canino. La carga viral tuvo una disminución significativa al agregar el T-705 hasta 48 horas después de la infección de los cultivos celulares y mantuvo una tasa de inhibición de replicación superior al 30% luego de este período, mostrando dependencia de la concentración y correlación negativa con el tiempo adicional.

2.7.2.4 Fitoterapia

El uso terapéutico de plantas medicinales se ha probado en muchas de las enfermedades en humanos y animales para mejorar el estado clínico de los pacientes. Por lo general, la mayoría de productos derivados tienen un amplio margen de seguridad y un coste menor a los medicamentos convencionales, sin embargo se debe tener en cuenta que se pueden presentar reacciones adversas o intoxicaciones por sobredosis (Condori, 2017).

Las plantas pueden ser una fuente de fármacos candidatos debido a su amplia variedad de metabolitos secundarios que poseen actividades antimicrobianas y representan una alternativa a los compuestos sintéticos en el tratamiento de enfermedades infecciosas. Se ha reportado el efecto antiviral que poseen los extractos de diferentes plantas como las del género *Phyllanthus* en los casos de Hepatitis B (Huacaja, 2007).

La consuelda, *Symphytum officinale* L., es una hierba de la familia *Boraginaceae* que se ha usado durante muchos años para el alivio de dolores articulares, musculares, problemas respiratorios, entre otros. La presencia de polifenoles, triperpenoides y taninos en su composición permiten suponer que posee efectos antioxidantes. Estudios realizados en cachorros infectados experimentalmente por VMC a los cuales se les aplicó 1ml de destilado de consuelda vía SC y 5ml vía oral cada día durante 4 días presentaron mejoría clínica pero la

muestra utilizada en el estudio no fue lo suficientemente grande y se necesitarían ensayos adicionales para determinar la efectividad de la consuelda (Condori, 2017).

El ácido cafeico es un compuesto fenólico que puede ser encontrado en algunas plantas y alimentos. Está reconocido por sus propiedades farmacológicas actuando como antimicrobiano, antioxidante, antiinflamatorio y anticancerígeno. Estudios realizados *in vitro* observaron su efecto antiviral en células Vero infectadas por VMC. El ácido cafeico logró inhibir la etapa intracelular de la replicación y al combinarlo con ribavirina también se observaron efectos extracelulares. La interacción con la Fyn cinasa inhibiendo la actividad enzimática podría ser el factor que le permite disminuir la replicación viral pero aún no está del todo clarificado (Wu *et al.*, 2017).

Las proantocianidinas son también conocidas como taninos condensados, polímeros fenólicos pertenecientes al grupo de los flavonoides. Son metabolitos de origen natural y están ampliamente disponibles en frutas, verduras, nueces, semillas, flores y cortezas. La proantocianidina A2 (PA2) es una procianidina dimérica resultante de la condensación de flavanoles monoméricos que ha mostrado actividad inhibitoria en virus ADN y ARN. Su mecanismo de acción puede deberse a la inhibición de la polimerasa viral y en la disminución de la unión de ácidos nucleicos o proteínas de la cápside. Se ha descrito también que posee actividad inmunomoduladora y antioxidante (Zhang et al., 2005).

Gallina y colaboradores (2011) realizaron ensayos en células Vero infectadas por VMC agregando PA2 extraído de la corteza de *Aesculus hippocastanum* observando una disminución de la replicación *in vitro*. Asimismo mostró una actividad antiviral con un índice de selectividad dos veces mayor que la ribavirina. Se planteó que su posible mecanismo de acción sería la reducción de síntesis de ARN viral. Esta reducción se mantuvo en diferentes momentos sugiriendo su actividad durante las etapas tempranas y tardías del ciclo de replicación del VMC probablemente debido a su efecto antioxidante estando aún pendientes investigaciones futuras que aclaren los mecanismos por los cuales ejerce su actividad antiviral.

2.7.2.4 Inmunoterapia

El uso de sueros hiperinmunes para transferir globulinas específicas en el tratamiento de algunas enfermedades infecciosas aún continúa en debate debido a los riesgos de shock anafiláctico, principalmente en el caso de sueros heterólogos. La transferencia específica e inmediata de inmunidad humoral al animal no es muy duradera debido al catabolismo de los

anticuerpos. Se ha utilizado para el tratamiento de infecciones por Parvovirus y VMC en canes (Izquierdo, 1999).

Condori (2017) realizó un estudio aplicando Actinmun, un suero hiperinmune homólogo que contiene IgG específicas, en cachorros infectados por VMC durante tres días consecutivos. Sus resultados arrojaron que los canes tratados mostraron una recuperación más rápida que con el tratamiento convencional probablemente por la acción de las IgG en la neutralización viral y estimulación de la fagocitosis.

Otro estudio realizado en Trujillo evaluó el efecto de la aplicación de suero hiperinmune Soroglobulin durante los días 10, 11, 12 y 13 post infección a una dosis de 2ml/kg en cachorros infectados experimentalmente. Se evaluó los cambios hematológicos en los canes tratados observando una anemia leve a moderada, el recuento plaquetario estuvo dentro de los valores de referencia a diferencia del grupo control. Dentro de los valores encontrados en la serie blanca se observa una linfopenia leve en el grupo tratado y severa en el grupo control (San Martín, 2018).

2.8 PREVENCIÓN

La inmunidad a la infección natural por moquillo canino es a largo plazo y duradera. Esto sumado a la homogeneidad inmunológica del virus logró que se pueda prevenir la enfermedad mediante la vacunación. La madre transfiere anticuerpos maternos a sus cachorros en el útero y durante el calostro obstruyendo una inmunización adecuada desde el nacimiento hasta un período después del destete. Se considera que el 3% de los anticuerpos son transferidos en el útero y el 97% durante el calostro. Estudios de niveles de anticuerpos en cachorros han mostrado que poseen un título equivalente al 77% con respecto a la madre. Los anticuerpos maternos están ausentes entre las 12 a 14 semanas de vida por lo que las vacunas contra el VMC se administran cada 3 a 4 semanas entre las 6 y 16 semanas de edad en cachorros que recibieron calostro (Greene, 2008).

Al recuperarse de una infección natural o luego de un refuerzo de la vacunación la inmunidad puede durar años, sin embargo se han presentado casos cuando hay exposición a cepas altamente virulentas, alta carga viral o estados de estrés e inmunosupresión. Se ha visto en cachorros no expuestos que la vacunación única genera anticuerpos por períodos menores a un año por lo que se requieren al menos dos vacunaciones en intervalos de 2 a 4 semanas. Los

perros adultos al ser aún propensos a infectarse por moquillo se recomiendan dosis periódicas de refuerzo para evitar la enfermedad (Lorenzana, 2008).

La vacunación con virus vivos atenuados puede proteger a canes a los cuales se les administra por primera vez. En el caso de administración IV debe ser administrado por lo menos 2 días antes de la exposición y mediante administración SC debe hacerse 5 días previos. Reacciones alérgicas han sido reportadas cuando se administra por vía IV junto con los antígenos contra AVC-1 y leptospirosis. La inmunidad de recuerdo puede durar hasta 7 años posteriores a la vacuna de refuerzo, independientemente del título de anticuerpos neutralizantes. La inmunización adquirida mediante la vacunación es considerada la forma más efectiva para el control del moquillo canino (Birchard y Sherding, 2008).

La protección inmune desarrollada luego de la aplicación de la vacuna presenta un amplio espectro. Las vacunas de la cepa Rockborn de mayor antigenicidad tienen mayor probabilidad de causar infección clínica inducida por la vacuna, sin embargo luego de la vacunación y exposición al virus inducen una inmunidad estéril caracterizada por falta de replicación viral. Por otra parte, otras cepas usadas para vacunación contra el moquillo tienen menos probabilidades de inducir una infección post vacunal pero al exponer a estos canes al virus luego de la vacunación pueden infectarse con cepas virulentas indicando una inmunidad no estéril (Abdelmagid *et al.*, 2004).

Las vacunas suelen permanecer estables a temperaturas entre 2 a 8 °C hasta por un período de 16 meses. En el caso de que se necesite reconstitución para su aplicación debe aplicarse de inmediato o refrigerarse por un período máximo de una hora. Se deben tener en cuenta todos los procedimientos de cadena de frío para lograr una adecuada inmunización en el animal (Craig, 2000)

2.8.1 Vacunas de antígenos no vivos

Las vacunas por virus entero inactivado contra VMC no producen la inmunidad necesaria para prevenir la infección después de un desafío, aunque los perros vacunados presentan una respuesta inmunológica y una enfermedad menos grave que los no vacunados. Este tipo de vacunas se dejó de fabricar cuando se empezó a disponer de las vacunas a base de virus vivo modificado (van Heerden *et al.*, 2002).

Por lo general las vacunas inactivadas proporcionan una inmunidad más corta y su uso combinado con adyuvantes puede brindar protección sin ningún riesgo a ciertas especies exóticas. Se recomienda su uso en especies salvajes susceptibles al virus como el hurón o panda rojo, en los cuales las vacunas de virus vivo modificado está contraindicado debido a su alto riesgo de presentar enfermedad post vacunal (Nelson y Couto, 2000).

Se han producido vacunas purificando la glucoproteína de superficie F para proteger a perros contra un subsiguiente desafío experimental. Del mismo modo, vacunas de subunidad inactivada que contienen los antígenos F y H modificados en complejos estimulantes de inmunidad resultaron eficaces para la protección de cachorros (Appel y Summers, 1999).

La vacuna de vector AVC-2 expresando los antígenos F y H resultó eficaz en cachorros expuestos a un VMC virulento y nacidos de madres inmunizadas previamente. Otros estudios evaluaron una vacuna que expresa la proteína H de virus del sarampión en el virus vaccinia obteniendo buenos resultados en la producción de anticuerpos neutralizantes y protección de canes al desafío con una cepa de VMC virulento (Craig, 2000).

Actualmente se dispone de una vacuna comercial recombinante basada en poxvirus de canario. Es posible que este tipo de vacunas fallen cuando el intervalo entre vacunaciones de refuerzo es superior a 1 año o cuando los cachorros se encuentran en un ambiente endémico ya que la protección aparece recién de 2 a 3 semanas después de la segunda inmunización (Greene, 2008).

2.8.1 Vacunas con virus vivo modificado

La vacunación con VVM es la ofrece mejor protección contra el moquillo canino a pesar que la inmunidad inducida por la vacuna nunca dura tanto como la adquirida luego de una infección natural o experimental. A pesar de los cambios a través del tiempo de la proteína H viral es poco probable que se pueda romper la sólida inmunidad producida por las vacunas VVM. No todas las vacunas proporcionan el mismo nivel de protección. La potencia de la protección está asociada a la virulencia de la vacuna pudiendo inducir a enfermedad post vacunal principalmente en animales inmunocomprometidos o carnívoros salvajes (Abdelmagid *et al.*, 2004).

Los VVM no reversionaron a virulencia en condiciones normales y no se identificó contagio a otros perros. Sin embargo en forma experimental se observó una reversión a

virulencia de virus de vacuna atenuados pasados serialmente a perros y hurones, así como en macrófagos pulmonares en cultivos de tejidos. Actualmente existen dos tipos principales de vacunas con VVM para la prevención del moquillo. La primera es la cepa Onderstepoort la cual está adaptada en embriones y células de pollo produciendo niveles más bajos de inmunidad humoral pero no enfermedad post vacunal. La cepa Rockborn está adaptada en células renales de caninos e induce títulos altos de anticuerpos neutralizadores y un mayor plazo de protección (Greene, 2008).

La cepa Rockborn provoca encefalitis post vacunal en perros y más comúnmente en otros carnívoros exóticos como el panda rojo, hurón de patas negras, visón europeo, zorro gris y perros salvajes africanos, los cuales son altamente susceptibles a enfermedad inducida por vacunas VVM. Los hurones domésticos y los leones son menos susceptibles a enfermedad inducida por vacunas VVM lográndose vacunar con la cepa Onderstepoort sin presentar enfermedad posterior (van Heerden *et al.*, 2002)

La vacunación en perras gestantes o durante los primeros días post parto provocó infección sistémica y encefalitis en los neonatos. Se han reportado casos de encefalomiелitis en cachorros vacunados a las 3 semanas de edad infectados simultáneamente con parvovirus canino. Los signos neurológicos suelen aparecer entre el día 3 al 20 post vacuna pudiendo observar convulsiones motoras generalizadas o del tipo goma de mascar, paraparesia, tetraparesia y ataxia vestibular o sensorial. Las convulsiones suelen ser progresivas y difíciles de controlar, la ataxia puede mejorar en algunos y a diferencia de lo ocurrido en la infección natural, los signos neurológicos provocados por la vacuna pueden estabilizarse, mejorar o desaparecer con el tiempo. Las lesiones en el SNC son multifocales e involucran a la materia gris y blanca (Greene, 2008).

III. CONCLUSIONES

- Hasta la fecha se han encontrado 13 cepas del VMC debido a la variabilidad del gen que codifica la proteína H. Se han clasificado de acuerdo a su ubicación geográfica en América I, América II, Asia I, Asia-II, Asia-III, Asia-IV, Europa II (Vida Silvestre), Ártico, Sudáfrica, Sudamérica-I/Europa (SA-1/EU-1), Sudamérica-II (SA-2), Rockborn-like (RL, Vacuna D) y Sudamerica III (SA-3).
- No existe un tratamiento antiviral específico para el tratamiento del moquillo canino. Se administra terapia de sostén dependiendo de los signos clínicos del animal y las infecciones secundarias que pudieran aparecer. Durante los últimos años se han desarrollado estudios *in vitro* e *in vivo* sobre alternativas terapéuticas como interferones, antivirales y fitoterapia, entre otros, los cuales muestran resultados alentadores pero limitados a los primeros días de infección donde en muchos casos aún no se ha detectado la enfermedad.
- La mejor forma de prevención de la enfermedad hasta el momento es mediante la vacunación con vacunas de virus vivo modificado ya que generan una mayor duración y mejor respuesta inmune. Sin embargo, se recomienda la revacunación anual de los canes sobre todo en áreas endémicas.

IV. BIBLIOGRAFÍA

1. Abate, O.; Bollo, E.; Lotti, D.; Bo, S. 1998. Cytological, immunocytochemical and biochemical cerebrospinal fluid investigations in selected central nervous system disorders of dogs. *J. Vet. Med.* 45, 73-85.
2. Abdelmagid, O.; Larson, L.; Payne, L.; Tubbs, A.; Wasmoen, T.; Schultz, R. 2004. Evaluation of the efficacy and duration of immunity of a canine combination vaccine against virulent parvovirus, infectious canine hepatitis virus, and distemper virus experimental challenges. *Vet. Ther.* 5 (3) 173-186.
3. Aixelá, C. 2001. Efecto de la azatioprina en casos de moquillo canino. *Revista Clínica Veterinaria de Pequeños Animales*. [Internet], [16 de diciembre del 2019]. Disponible en: <https://ddd.uab.cat/pub/clivetpeqani/11307064v21n2/11307064v21n2p142.pdf>
4. Aldapa, G.; Pastelín, R.; Isibasi, A.; Moreno, M.; López, C. 2016. Modulación de la respuesta inmune por los lipopolisacáridos bacterianos. *Revista Alergia México*. Vol. 63. Núm. 3. 293-302.
5. Appel M y Summers B. 1999. Recent Advances in Canine Infectious Diseases. IVIS. [Internet], [18 de noviembre 2019]. Disponible en: http://www.ivis.org/advances/Infect_Dis_Carmichael/appel/ivis.pdf
6. Astete, J. 2010. Patogenia del virus del moquillo canino. *Sistema de Revisiones en Investigación Veterinaria de San Marcos SIRIVS*. 11pp.

7. Athanasiou, L.; Kantere, M.; Kyriakis, C.; Pardali D.; Adamama Moraitou, K.; Polizopoulou, Z. 2018. Evaluation of a direct immunofluorescent assay and/or conjunctival cytology for detection of canine distemper virus antigen. *Viral Immunology* 31, 272-275.
8. Bathen-Noethen, A.; Stein V.; Puff, C.; Baumgärtner, W.; Tipold, A. 2008. Magnetic resonance imaging findings in acute canine distemper virus infection. *J Small Anim Pract* 49, 460-467.
9. Baumgärtner, W., Boyce, R., Alldinger, S., Axthelm, M., Weisbrode, S., Krakowka, S., Gaedke, K., 1995. Metaphyseal bone lesions in young dogs with systemic canine distemper virus infection. *Vet. Microbiol.* 44, 201–209.
10. Beineke, A., Puff, C., Seehusen, F., Baumgärtner, W. 2009. Pathogenesis and immunopathology of systemic and nervous canine distemper. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 127, 1-18.
11. Bell, S.; Carter, S.; Bennett, D. 1991. Canine distemper viral antigens and antibodies in dogs with rheumatoid arthritis. *Res. Vet. Sci.* 50, 64-68
12. Birchard, S; Sherdind R. 2008. Manual clínico de pequeñas especies: moquillo canino. McGraw-Hill Interamericana. Vol. 2, 125-128.
13. Carvalho, O.; Saraiva, G.; Ferreira, C.; Felix, D.; Fietto, J.; Bressan, G.; Almeida, M.; Silva, A. 2014. In-vitro antiviral efficacy of ribavirin and interferon-alpha against canine distemper virus. *The Canadian Journal of Veterinary Research.* 78, 283-289.
14. Caviness, J., Brown, P. 2004. Myoclonus: current concepts and recent advances. *Lancet Neurology.* 10, 598-607.
15. Chen M., Xin T., Hou S., Lin W., Song W., Zhu H., Huang K., Jia H. 2018. Genotyping and pathogenic characterization of canine distemper virus based on mutations in the hemagglutinin gene in Chinese domestic dogs. *Polish Journal of Veterinary Sciences* Vol. 21, N° 3, 623-629.

16. Condori, R. 2017. Tratamiento del distemper canino con inmunosero y fitoterapia. Tesis. Universidad Nacional del Altiplano. Perú. 83 pp.
17. Craig, E. 2000. Enfermedades infecciosas en perros y gatos. 2ª ed. México D.F: McGraw-Hill. Interamericana Editores, S.A. de C.V. 1014 pp.
18. Da Fontoura, R.; Streck, A.; Nunes, M.; Maboni, F.; Muniz, R.; Wageck, C. 2016. Influence of vaccine strains on the evolution of canine distemper virus. *Infection, Genetics and Evolution* 41, 262–269.
19. Deem, S., Spelman, L, Yates, R, & Montali, R. 2000. Canine distemper in terrestrial carnivores: A review. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 31(4), 441-451.
20. De Vries, R.D.; Ludlow, M.; de Jong, A.; Rennick, L.J.; Verburgh, R.J.; van Amerongen, G.; van Riel, D.; van Run, P.; Herfst, S.; Kuiken, T.; Fouchier, R.; Osterhaus, A.; de Swart, R. 2017. Delineating morbillivirus entry, dissemination and airborne transmission by studying in vivo competition of multicolor canine distemper viruses in ferrets. *PLoS Pathogens*, 13:5.
21. Dublelzig, R; Higgins, R; Krakowka, S. 1981. Lesions of the enamel organ of developing dog teeth following experimental inoculation of gnotobiotic puppies with canine distemper virus. *Vet. Pathol.* 18, 684-689.
22. Elia, G.; Belloli, C.; Cirone, F.; Lucente, M.; Caruso, M.; Martella, V.; Decaro, N.; Buonavoglia, C.; Ormas, P. 2008. In vitro efficacy of ribavirin against canine distemper virus. *Antiviral research.* 77(2) 108-113
23. Feeney, E.; Chung, R. 2014. Antiviral treatment of hepatitis C. *BMJ.* 348, 3308.
24. Freitas, L., Leme, R., Saporiti, V., Alfieri, A. A., Alfieri, A. F. 2018. Molecular analysis of the full-length F gene of Brazilian strains of canine distemper virus shows lineage co-circulation and variability between field and vaccine strains. *Virus Research* 264, 8-15.
25. Frisk, A.; Konig, M.; Moritz, A.; Baumgartner W. 1999. Detection of canine distemper virus nucleoprotein RNA by reverse transcription-PCR using serum, whole blood and cerebrospinal fluids from dogs with distemper. *J. Clin. Microbiol.* 37, 3634-3643.

26. Furuta, Y.; Gowen, B.; Takahashi, K.; Shiraki, K.; Smee, D.; Barnard, D. 2013. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antivir Res.* 100(2) 446–454.
27. Gallina, L.; Dal Pozzo, F.; Galligioni, V.; Bombardelli, E.; Scagliarini, A. 2011. Inhibition of viral RNA synthesis in canine distemper virus infection by proanthocyanidin A2. *Antiviral Res.* 92, 447-452.
28. García, V. 2016. Diagnóstico de distemper canino por medio de prueba rápida para detección de antígeno en perros. Tesis. Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro. México. 29 pp.
29. Gras P, Knuth S, Börner K, Marescot L, Benahiem S, Aue A, Wittstatt U, Kleinschmit B, Kramer-Schadt S. 2018. Landscape structure affects risk of canine distemper in urban wildlife. *Frontiers in Ecology and Evolution*. Volume 6:136
30. Greene, C. 2008. Enfermedades infecciosas del perro y el gato. 3ra ed. Inter-médica. Argentina. Vol 1. 11-27, 1560 pp.
31. Gröne, A., Doherr, M.G., Zurbriggen, A. 2004. Canine distemper virus infection of canine footpad epidermis. *Vet. Dermatol.* 15. 159–167.
32. Haines, D.; Martin, K.; Chelack, B.; Sargent, R.; Outerbridge, C.; Clark, E. 1999. Immunohistochemical detection of canine distemper virus in haired skin, nasal mucosa, and footpad epithelium: a method for antemortem diagnosis of infection. *J. Vet. Diag. Invest.* 11, 396-399.
33. Higgins, R.; Krakowka, A.; Metzler, E.; Koestner, A. 1981. Canine distemper virus associated cardiac necrosis in the dog. *Vet. Pathol.* 18, 472-486.
34. Huacuja, R.; López, V.; Panduro, A.; Mondragón, P.; Miranda, B. 2007. Fitoterapia de la hepatitis viral B crónica. *Inv. Salud* 9 (3) 190-197.

35. Iwatsuki, K., Okita, M., Ochikubo, F., Gemma, T., Shin, Y.S., Miyashita, N., Mikami, T., Kai, C., 1995. Immunohistochemical analysis of the lymphoid organs of dogs naturally infected with canine distemper virus. *J. Comp. Pathol.* 113, 185–190.
36. Izquierdo, N. 1999. Suero hiperinmune para la protección y terapia de los caninos frente a la parvovirus. *Rev. prod. anim.* Vol. 11, 49-50.
37. Józwik, A.; Frymus, T. 2005. Comparison of the immunofluorescence assay with RT-PCR and nested PCR in the diagnosis of canine distemper. *Vet. Res. Com.* 29, 347-359.
38. Kai, C.; Ochikubo, F.; Okita, M.; Iinuma, T.; Mikami, T.; Kobune, F.; Yamanouchi, K. 1993. Use of B95a cells for isolation of canine distemper virus from clinical cases. *J. Med. Vet. Sci.* 55, 1067-1070.
39. Lanave, G.; Cavalli, A.; Martella, V.; Fontana, T.; Losappio, R.; Tempesta, M.; Decaro, N.; Buonavoglia, D.; Camero, M. 2017. Ribavirin and boceprevir are able to reduce Canine distemper virus growth in vitro. *J. Virol. Methods.* 248, 207-211.
40. Lempp, C., Spitzbarth, I., Puff, C., Cana, A., Kegler, K., Techangansuwan, S., Baumgartner, W., Seehunzen, F. 2014. New aspects of the pathogenesis of canine distemper leukoencephalitis. *Viruses*; 6, 2571-2601.
41. Lorenzana, L. 2008. Actualización en la terapéutica del moquillo canino. *Virbac al día.* N° 11. 8 pp.
42. Ludlow, M.; Rennick, L.; Nambulli, S.; de Swart, R.; Paul Duprex, W. 2013. Using the Ferret Model to Study Morbillivirus Entry, Spread, Transmission and Cross-Species Infection. *Curr. Opin. Virol.*, 4C, 15–23.
43. Maeda, H., Ozaki, K., Takagi, Y., Sawashima, K., Narama, I., 1994. Distemper skin lesions in a dog. *Zentralbl. Veterinärmed. A* 41, 247–250.
44. Martinez-Gutierrez, M., Ruiz-Saenz, J. 2016. Diversity of susceptible hosts in canine distemper virus infection: a systematic review and data synthesis. *BMC Vet. Res.* 12-78.

45. Moro, L., de Sousa Martins, A., de Moraes Alves, C., de Araujo Santos, F.G., dos Santos Nunes, J.E., Carneiro, R.A., Carvalho, R., Vasconcelos, A.C., 2003. Apoptosis in canine distemper. *Arch. Virol.* 148, 153–164.
46. Murphy F, Gibbs E, Horzinek M, Studdert M. 1999. *Veterinary Virology*. 3ra ed. Canadá. Academic press. 167-169, 423-425 p.
47. Nelson, R. W. y Couto, C. G. 2000. *Medicina Interna de animales pequeños*. 2da Edición. Inter-Medica. Buenos Aires, Argentina. 1376 pp.
48. Panzera, Y.; Gallo, M.; Sarute, N.; Guasco, S.; Cardeillac, A.; Bonilla, B.; Hernandez, M.; Francia, L.; Bedó, G.; La Torre, J.; Pérez, R. 2012. Evidence of two co-circulating genetic lineages of canine distemper virus in South America. *Virus Research* 163, 401–404.
49. Pinotti, M. 2011. *Distemper canino: Evaluación de dos alternativas terapéuticas y caracterización de aspectos clínico-epidemiológicos en la ciudad de Santa Fe, durante los años 1998 - 2009*. Tesis. Universidad Nacional del Litoral. Argentina. 105 pp.
50. Rodeheffer, C.; von Messling, V.; Sylvain, M.; Lepine, F.; Manges, A.; Ward, B. 2007. Disease manifestations of canine distemper virus infection in ferrets are modulated by vitamin A status. *The Journal of nutrition*. 137, 1916-1922.
51. Román, M. 2014. *Moquillo canino*. Tesis. Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro “Unidad Laguna”. México. 28 pp.
52. Rudd, P.; Cattaneo, R.; von Messling, V. 2006. Canine Distemper Virus Uses Both the Anterograde and the Hematogenous Pathway for Neuroinvasion. *J. Virol* 80, 9361–9370.
53. San Martín, I. 2018. *Cambios hematológicos en Canis familiaris con distemper canino experimental, tratados con suero hiperimmune en el distrito de Trujillo – Perú*. Tesis. Universidad Privada Antenor Orrego. Perú. 55 pp.

54. Santos, J. 2014. Presencia de anticuerpos contra el virus de distemper canino en perros domésticos (*Canis lupus familiaris*) de áreas rurales habitadas por el zorro de Sechura (*Lycalopex sechurae*). Tesis. UNMSM. Perú. 71 pp.
55. Schneider-Schaulies, S., Dittmer, U., 2006. Silencing T cells or T-cell silencing: concepts in virus-induced immunosuppression. *J. Gen. Virol.* 87, 1423–1438.
56. Singethan, K., Topfstedt, E., Schubert, S., Duprex, W.P., Rima, B.K., Schneider-Schaulies, J., 2006. CD9-dependent regulation of Canine distemper virus-induced cell–cell fusion segregates with the extracellular domain of the haemagglutinin. *J. Gen. Virol.* 87, 1635–1642.
57. Soto, R. 2017. Detección molecular del virus del distemper canino en casos clínicos de caninos domésticos no vacunados y determinación de los factores de riesgo. Tesis. UNMSM. Perú. 71 pp.
58. Suter, S.E., Chein, M.B., von Messling, V., Yip, B., Cattaneo, R., Vernau, W., Madewell, B.R., London, C.A., 2005. In vitro canine distemper virus infection of canine lymphoid cells: a prelude to oncolytic therapy for lymphoma. *Clin. Cancer Res.* 11, 1579–1587.
59. Svitek N, Gerhauser I, Goncalves C, Grabski E, Döring M, Kalinke U, Anderson DE, Cattaneo R, von Messling V. 2014. Morbillivirus control of the interferon response: relevance of STAT2 and mda5 but not STAT1 for canine distemper virus virulence in ferrets. *Journal of Virology* Volume 88, 5, 2941-2950.
60. Svitek, N., von Messling, V., 2007. Early cytokine mRNA expresión profiles predict Morbillivirus disease outcome in ferrets. *Virology* 362, 404–410.
61. Tizard, I. 2009. Introducción a la Inmunología Veterinaria. 8 Ed. Elsevier, Barcelona, España. 592 pp.
62. Uhl, E., Kelderhouse, C, Buikstra, J, Blick, Bolon, B, Hogan, R. New world origin of canine distemper: Interdisciplinary insights. 2019. *International Journal of Paleopathology* 24, 266-278.

63. van Heerden, J.; Bingham, J.; van Vuuren, M.; Burroughs, R.; Stylianides, E. 2002. Clinical and serological response of wild dogs (*Lycaon pictus*) to vaccination against canine distemper, canine parvovirus infection and rabies. *JS Afr. Vet. Assoc.* 73 (1) 8-12
64. Vandeveld, M.; Zurbriggen, A. 2005. Demyelination in Canine Distemper Virus Infection: A Review. *Acta Neuropathol.* 109, 56–68.
65. Vera, C. 2014. Estudio preliminar de la variabilidad genómica de la región Fsp del gen de la proteína de fusión del virus distemper canino. Tesis. Universidad de Chile. Chile. 48 pp.
66. Viana M, Cleaveland S, Matthiopoulos J, Halliday J, Packer C, Craft ME, Hampson K, *et al.* 2015. Dynamics of a morbillivirus at the domestic–wildlife interface: canine distemper virus in domestic dogs and lions. *P. Natl. Acad. Sci. USA* 112, 1464-1469.
67. von Messling, V., Milosevic, D., Cattaneo, R., 2004. Tropism illuminated: lymphocyte-based pathways blazed by lethal morbillivirus through the host immune system. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101, 14216–14221.
68. von Messling, V.; Springfield, C.; Devaux, P.; Cattaneo, R. 2003. A ferret model of canine distemper virus virulence and immunosuppression. *J. Virology*, 77: 12579-12591.
69. Wang, H.; Jia, X.; Yang, L.; Sun, L.; Wang, H.; Liu, W. 2008. Comparison of antiviral activity between FeIFN-omega and FeIFN-alpha. *Chinese Journal of biotechnology.* 9, 1556-1560.
70. Wenzlow, N., Plattet, P., Wittek, R., Zurbriggen, A., Grone, A. 2007. Immunohistochemical Demonstration of the Putative Canine Distemper Virus Receptor CD150 in Dogs with and without Distemper. *Veterinary Pathology.* 44(6), 943–948.
71. Wheeler, J. 2007. El moquillo canino ¿tiene cura? *REDVET. Rev. Elect. Vet.* 8(7). 1-5.
72. Woodroffe, R.; Yao, G.; Meads, C.; Bayliss, S.; Ready, A.; Raftery, J.; Taylor, R. 2005. Clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal

transplantation: a systematic review and modelling study. *Health Technol Assess* 9: 1-194.

73. Wu, Z.; Yu, Z.; Cui, Z.; Peng, L.; Li, H.; Zhang, C.; Shen, H.; Yi, P.; Fu, B. 2017. In vitro antiviral efficacy of caffeic acid against canine distemper virus. *Microb. Pathog.* 110, 240-244.
74. Wünschmann, A., Kremmer, E., Baumgärtner, W., 2000. Phenotypical characterization of T and B cell areas in lymphoid tissues of dogs with spontaneous distemper. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 73, 83–98.
75. Wünschmann, A.; Alldinger, S.; Kremmer, E.; Baumgärtner, W. 1999. Identification of CD4+ and CD8+ T Cell Subsets and B Cells in the Brain of Dogs with Spontaneous Acute, Subacute-, and Chronic-Demyelinating Distemper Encephalitis. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 67, 101–116.
76. Xue X.; Zhu, Y.; Yan, L.; Wong, G.; Sun, P.; Zheng, X.; Xia, X. 2019. Antiviral efficacy of favipiravir against canine distemper virus infection in vitro. *BMC Veterinary Research.* 15:316.
77. Yi L, Cheng S, Xu H, Wang J, Cheng Y, Yang S, Luo N. 2012. Development of a combined canine distemper virus specific RT-PCR protocol for the differentiation of infected and vaccinated animals (DIVA) and genetic characterization of the hemagglutinin gene of seven Chinese strains demonstrated in dogs. *Journal of Virological Methods* 179, 281-287.
78. Zhang, X., Li, W., Wu, Y., Zheng, T., Li, W., Qu, S., Liu, N., 2005. Proanthocyanidin from grape seeds potentiates anti-tumor activity of doxorubicin via immunomodulatory mechanism. *Int. Immunopharmacol.* 5, 1247–1257.